

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

ANDRÉ LE GRAND

Interne des Asiles de la Seine
Préparateur à la Faculté de Médecine
Né à Paris, le 24 Juin 1895

Travail du Laboratoire des Travaux pratiques de Physiologie
de la Faculté de Médecine

Les Glycosuries Nerveuses

EXPÉRIMENTALES

(La Glycosurie Tubérienne)

Président : M. CH. RICHEL, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1925

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ANNÉE 1925

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

ANDRÉ LE GRAND

Interne des Asiles de la Seine

Préparateur à la Faculté de Médecine

Né à Paris, le 24 Juin 1893

Travail du Laboratoire des Travaux pratiques de Physiologie
de la Faculté de Médecine

Les Glycosuries Nerveuses

EXPÉRIMENTALES

(La Glycosurie Tubérienne)

Président : M. CH. RICHET, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1925

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie.	Ch. RICHET.
Physique médicale.	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	LETULLE.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	RICHAUD.
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER.
Clinique médicale.	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	De LAPERSONNE
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J -L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ABRAMI Pathologie médicale.	LABBÉ (Henri). . . Chimie biologique.
ALGLAVE. Pathologie chirurgi- cale.	LARDENNOIS. . . Pathologie chirurgi- cale.
AUBERTIN Pathologie médicale.	LE LORIER. Obstétrique.
BASSET. Pathologie chirurgi- cale.	LEMAITRE. Oto-rhino-laryngolo- gie.
BAUDOUIN. Pathologie médicale.	LEMIERRE. Pathologie médicale.
BINET Physiologie.	LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
BLANCHETIERE. Chimie biologique.	LHERMITTE. Pathologie mentale.
BRANCA Histologie.	LIAN. Pathologie médicale.
BRULÉ. Pathologie médicale.	MATHIEU. Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET. Pharmacologie et ma- tière médicale.	METZGER. Obstétrique.
CADENAT Pathologie chirurgi- cale.	MOCQUOT. Pathologie chirurgi- cale.
CHAMPY. Histologie.	MONDOR. Pathologie chirurgi- cale.
CHIRAY. Pathologie médicale	MOURE. Pathologie chirurgi- cale.
CLERC. Pathologie médicale.	MULON. Histologie.
DEBRÉ. Hygiène	PHILIBERT. Bactériologie.
I. de JONG. Anatomie pathologi- que.	RIBIERRE Pathologie médicale.
DUVOIR Médecine légale.	RICHET Fils. Physiologie.
ÉCALLE Obstétrique.	ROUVIÈRE. Anatomie.
FIESSINGER Pathologie médicale.	STROHL Physique médicale.
FOIX. Pathologie médicale.	TANON. Pathologie médicale.
GARNIER. Pathologie expéri- mentale.	TIFFENEAU Pharmacologie et ma- tière médicale.
HARVIER. Pathologie médicale.	VAUDESCAL. . . . Obstétrique
HEITZ-BOYER. . . Urologie.	VERNE. Histologie.
HOVELACQUE. . . Anatomie.	VILLARET. Pathologie médicale.
JOYEUX Parasitologie.	WELTER. Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
CAMUS Physiologie.	RETTERER. Histologie.
GOUGEROT. Pathologie médicale.	ROUSSY Anatomie pathologi- que.
GUÉNIOT. Obstétrique.	

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE. . .	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	RATHERY.	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
LÉRI.	Clinique médicale.	TERRIEN.	Clinique ophtalmologique.
LŒPER.	Clinique médicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

<u>MM. MAUCLAIRE</u> , agrégé. . . .	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
N...		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE

JEAN CAMUS

A MA FEMME

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CHARLES RICHET

MEMBRE DE L'INSTITUT

A MES AMIS

J.-J. GOURNAY,

D. SANTENOISE.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM.

LE DOCTEUR ARROU
LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE
LE DOCTEUR MACAIGNE
LE DOCTEUR CLOVIS VINCENT
LE DOCTEUR JEAN HALLÉ
LE DOCTEUR MACÉ
LE DOCTEUR RATHERY

A MES MAITRES DANS LES ASILES

MM.

LE DOCTEUR ROGER MIGNOT
LE DOCTEUR PAUL GUIRAUD

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MM.

LE DOCTEUR GARRELON
LE DOCTEUR GUSTAVE ROUSSY
LE DOCTEUR J. LHERMITTE

Introduction

Le présent travail est consacré à l'étude expérimentale et anatomique d'un nouveau type de glycosurie nerveuse : la glycosurie tubérienne.

L'étude des glycosuries nerveuses est un des derniers travaux qu'ait entrepris notre maître, le Docteur Jean Camus. Il nous a même paru avoir marqué une attention toute spéciale à ces recherches, et, s'il voulut bien nous en confier l'exécution matérielle, il ne cessa d'y collaborer presque journellement. En réalité, ce travail reflète, autant qu'il a été en notre pouvoir de le faire, la pensée de notre regretté maître : il s'en est occupé jusqu'à sa mort et nous devons considérer la découverte de la glycosurie tubérienne comme sa dernière œuvre physiologique.

Ce travail n'est que le complément et la mise au point des communications et articles que MM. Jean Camus, J. Gournay et A. Le Grand ont publié depuis deux ans à l'Académie des Sciences, à l'Académie de Médecine, dans *Le Paris Médical* et dans *La Presse Médicale* (36).

Il n'est pas inutile de rappeler en quelques mots les faits qui ont incité le Docteur Jean Camus à

rechercher systématiquement l'existence d'une glycosurie secondaire à une lésion cérébrale pratiquée dans la région du tuber cinereum :

Lœb (1), à la fin du siècle dernier, étudiant certains cas de diabète sucré survenus chez les acromégaliques, expliqua cette glycosurie par la compression exercée par la tumeur pituitaire sur les parties voisines de l'encéphale.

Caselli (2) et plus récemment Aschner (3) (en 1912) ont signalé l'apparition d'une glycosurie passagère, à la suite de lésions expérimentales hypophyso-tubériennes.

Enfin, Jean Camus lui-même, dans les recherches qu'il fit avant la guerre (1913-1914) avec G. Roussy, sur l'hypophyse et la région tubérienne, observa lui aussi une glycosurie transitoire à la suite d'interventions portant sur la base du cerveau (4).

Tel était l'état de la question quand elle fut reprise par nous en 1922.

Après des essais nombreux, nous sommes parvenus à réaliser chez le lapin, avec une fréquence notable, une glycosurie nerveuse d'un type inconnu jusqu'alors : il s'agit d'une glycosurie tardive et prolongée.

L'étude sur coupes sériées, des cerveaux de nos animaux glycosuriques nous a montré l'existence d'une lésion constante affectant un groupe cellulaire déterminé : le noyau para-ventriculaire du tuber cinereum.

Nous pensons qu'il s'agit peut-être là d'un centre analogue aux autres centres régulateurs de la région centrale de la base.

Nous avons pensé qu'il n'était pas inutile, à l'occasion de la description de ce nouveau type de glycosurie nerveuse, de faire un exposé historique rapide des autres glycosuries nerveuses.

Nous avons tenu à reproduire les principales expériences classiques et nous indiquerons brièvement quels résultats nous avons pu constater.

Après avoir exposé du point de vue expérimental, puis du point de vue anatomique nos recherches sur la glycosurie tubérienne, nous dirons ce que nous pensons de sa pathogénie et de ses rapports avec les autres glycosuries nerveuses, bien que ces différentes questions soient loin d'être définitivement réglées.

Historique

L'histoire des glycosuries nerveuses s'est ouverte en 1848.

A cette date, Claude Bernard (5) publia dans les *Archives Générales de Médecine*, ses premières recherches sur la glycémie. Dans ce travail, l'auteur étudie l'influence du système nerveux sur cette nouvelle fonction. Il montre qu'une lésion limitée, pratiquée en un point déterminé du plancher du 4^e ventricule, produit une augmentation considérable de la quantité de sucre du sang. Consécutivement à cette hyperglycémie, le sucre passe dans les urines : l'animal est momentanément devenu glycosurique.

Les déductions théoriques successives qui amenèrent Claude Bernard à pratiquer cette lésion de la moëlle allongée peuvent se résumer de la façon suivante :

- 1^o Le foie est un organe sécréteur de sucre.
- 2^o La section des pneumogastriques interrompt la fonction glycogénique.
- 3^o La galvanisation des pneumogastriques est sans action sur la sécrétion du sucre.

4° Donc (par analogie avec ce qui se passe pour la sécrétion salivaire) une lésion de l'origine des nerfs pneumogastriques devrait provoquer une hypersécrétion de sucre.

L'expérience fut réalisée avec succès chez le lapin et chez le chien. La lésion efficace occupe une zone assez étendue mais bien déterminée sur le plancher du 4° ventricule.

D'après Eckhard, cette zone commence chez le lapin 5 millimètres au-dessus du bec du calamus ; située sur la ligne médiane elle est longue de 12 millimètres et large de 5 environ.

Claude Bernard, puis bientôt de nombreux auteurs multiplièrent les expériences. Le phénomène apparut toujours d'une netteté parfaite. On peut le reproduire presque à coup sûr, surtout chez le lapin. Il est donc inutile d'insister sur la matérialité du fait qui fut vite admise par les physiologistes.

Il n'en fut pas de même des nombreuses théories qui furent imaginées dans le but d'expliquer le mécanisme de la glycosurie nerveuse. Il est particulièrement intéressant de suivre l'évolution des idées de Claude Bernard à ce sujet et nous les résumerons rapidement.

1° En 1848, il pensa qu'il s'agissait d'une action pneumogastrique centrifuge. Bientôt il critiqua et réfuta lui-même cette première explication en s'appuyant sur les expériences suivantes :

A. — La section des pneumogastriques n'empêche pas la piqûre bulbaire de déterminer une glycosurie passagère.

B. — L'excitation des bouts périphériques des pneumogastriques est inefficace. L'excitation des bouts centraux provoque, au contraire, le passage du sucre dans les urines.

C. — Il s'agit donc d'une action centripète qui agit sur la moëlle allongée et se réfléchit de là vers la périphérie par voie médullaire : en effet, la section de la moëlle rend la piqûre diabétique inefficace.

2° En 1854-55 (6) à la suite de nombreuses recherches, Claude Bernard admit que la fonction glycogénique hépatique était un phénomène réflexe à point de départ pulmonaire, se propageant au bulbe par voie pneumogastrique et de là au foie, par voie médullaire.

Par analogie, il pensa que la glycosurie nerveuse pouvait être rapportée à une lésion minime, atténuée, du centre respiratoire. Très rapidement, d'ailleurs, il abandonna cette hypothèse.

En 1857 (7), il insista sur la vaso-dilatation abdominale consécutive à la piqûre du bulbe. C'est, dit-il, cette vaso-dilatation qui est la cause de la glycosurie.

En 1858 (8), Claude Bernard signala l'inhibition due à la section des splanchniques. Mais il le fit sans y insister.

En 1860 (9) il revint sur la vaso-dilatation qui suit la piqure et posa dès lors nettement la question :

S'agit-il d'une vaso-dilatation paralytique ou, au contraire, d'une dilatation active causée par une excitation nerveuse ?

Dès cette époque, Claude Bernard pensa qu'il ne pouvait s'agir d'un phénomène paralytique, à cause de la fugacité de la glycosurie.

En 1877 (10), revenant une dernière fois sur ce sujet, il garda la même opinion et déclara très explicitement qu'il s'agissait d'une excitation passagère transmise aux vaisseaux abdominaux et hépatiques par un nerf dilatateur indéterminé.

Peu après les publications de Claude Bernard, de nombreux physiologistes reprirent ses expériences et tentèrent d'édifier des théories satisfaisantes pour expliquer le mécanisme des glycosuries nerveuses, mais dans leurs travaux, les contemporains de Claude Bernard cherchèrent surtout à démontrer que différentes lésions du système nerveux étaient capables de provoquer l'apparition d'hyperglycémie et de glycosurie.

L'énumération suivante, que nous empruntons à un mémoire de Kaufmann (11), montre bien avec quelle minutie les physiologistes d'alors explorèrent, à ce point de vue particulier, les différentes régions du système nerveux :

Les principales actions nerveuses capables de provoquer l'hyperglycémie et la glycosurie sont :

1. — Le nerf vague.

— La piqûre du plancher du 4^e ventricule (Claude Bernard).

— L'assommement (Claude Bernard).

— Les lésions de la protubérance et des faisceaux antérieurs dans toute la longueur de la moëlle épinière (Schiff).

— La piqûre de divers points des centres nerveux compris entre les couches optiques et la 6^e paire dorsale (Schiff).

— La section et la destruction du bulbe (Pavy).

— L'excitation du bout central des nerfs pneumogastriques (Claude Bernard).

— L'excitation de la moëlle (Schiff, Laffont).

— L'excitation d'un nerf mixte quelconque ; du bout central des nerfs dépresseurs (Laffont).

— La section des nerfs vertébraux (Pavy).

— La section du ganglion cervical inférieur et des deux premiers thoraciques ; la section du dernier nerfs cervical et du premier dorsal (Eckhard).

— L'extirpation des ganglions cervical inférieur et premier et deuxième thoraciques (Cyon et Aladoff).

— La section du filet interne du nerf vertébral (François Franck).

Cette longue liste est d'ailleurs loin d'être complète, c'est ainsi, en effet, que :

— La lésion du vermis (Eckhard).

— La section du sciatique (Schiff).

— La section d'un nerf intercostal, des nerfs du membre antérieur (Ryndjun).

— L'extirpation du plexus coeliaque (Klebs et Munk).

— Les névrites du bout périphérique du pneumogastrique (Arthard et Butte)... ont pu déterminer de la glycosurie.

À vrai dire, par ces différents procédés, on n'obtient guère que des glycosuries minimales, et surtout très inconstantes. Beaucoup de ces lésions ont été reproduites sans résultats par différents expérimentateurs. Aucune d'entre elles n'a la rigueur presque mathématique de la piqûre de Claude Bernard.

L'opinion de Laffont (12) (1880), est formelle sur ce point. Il lui paraît évident qu'au milieu du bulbe rachidien existe un centre (ou plutôt deux centres) excito-fonctionnels de la glycogénie hépatique. Les autres lésions nerveuses agiraient, soit indirectement sur les centres par action réflexe, soit directement, par vaso-dilatation abdominale.

Les nombreuses théories imaginées par les physiologistes contemporains de Claude Bernard, peuvent être divisées en trois groupes :

1° THÉORIE EXCITO-FONCTIONNELLE. — C'est la théorie de Claude Bernard. Elle fut reprise ultérieurement par Marc Laffont.

2° THÉORIE NEURO-PARALYTIQUE. — Soutenue par Pavy, Cyon et Aladoff, François Franck.

Pour Pavy (13), c'est la destruction de la moëlle allongée qui provoque la glycosurie. Il s'agit d'une action sympathique car la section bilatérale des ra-

meaux allant du ganglion cervical supérieur à la moëlle amène la glycosurie.

Pour Cyon et Aladoff (14), la section ou l'extirpation du ganglion cervical inférieur ou des deux premiers thoraciques, la section de l'anneau de Vieussens ou la piqûre du quatrième ventricule provoquent le diabète par paralysie vasculaire.

François Franck (15), dit que la glycosurie se produit par action de tous les filets sympathiques issus du bulbe. Il y a donc possibilité d'agir sur tout ou partie de ces voies centrifuges. D'ailleurs, les effets sont d'autant plus nets qu'on se rapproche davantage du foie.

En somme, la piqûre du quatrième ventricule équivaldrait à la section de tous les nerfs du plexus solaire. Elle produit une paralysie vaso-motrice abdominale générale, tout comme la section des nerfs du plexus solaire.

3° THÉORIES MIXTES. — Les noms de Schiff, d'Eckhard, de Vulpian, s'y rattachent.

D'après Schiff (16), certaines lésions, comme la piqûre du bulbe, déterminent un élargissement actif des vaisseaux splanchniques ; d'autres : celles du pédoncule cérébral, de la couche optique, ne s'accompagnent pas de dilatation vasculaire dans les organes de la vie animale. La voie de transmission est, dans tous les cas, le sympathique.

Eckhard (17), pense que l'excitation (ou la paralysie) pour être suivie d'effet, doit être renforcée (ou

transformée) par un appareil spécial, le ganglion sympathique. Il explique ainsi l'impossibilité où il s'est trouvé de provoquer la glycosurie par des sections ou excitations périphériques : celle des splanchniques en particulier.

Pour Vulpian (18), les fibres vaso-dilatatrices retrouvées dans le pédicule hépatique ne passent pas par la voie splanchnique. Elles sortent de la moëlle par les dernières paires thoraciques et les premières abdominales. Il s'agit là de nerfs sécréteurs spéciaux.

La découverte du diabète par l'extirpation du pancréas, par Von Mering et Minkowski (1889), fit pratiquer de nouvelles recherches sur la glycosurie nerveuse.

Chauveau et Kaufmann (19) montrent, en 1893, que la destruction du sucre a lieu dans l'économie des animaux glycosuriques ou hyperglycémiques comme chez les animaux normaux.

HEDON (20) (1894), dit que la piqûre bulbaire ajoute son effet à celui de l'extirpation pancréatique.

Pour lui, le pancréas est un organe régulateur agissant par l'intermédiaire des centres nerveux. Il se demande si une pathogénie commune peut expliquer ces différentes glycosuries : il pourrait s'agir, soit d'une augmentation productrice, soit d'un ralentissement destructif.

Dans un mémoire paru en 1895, Kaufmann (21) admet que le système nerveux, système régulateur de réserve, a une double action excicatrice et freinatrice sur le foie et surtout sur le pancréas.

Il montre que l'effet hyperglycémique du système nerveux ne se produit pas si on a coupé les nerfs splanchniques ou énervé le foie ou le pancréas.

Par contre, si le pancréas est seul énervé, il y a hyperglycémie, ce qui implique l'existence des nerfs glyco-sécréteurs décrits par Morat et Dufourt (22).

Le même effet est obtenu également s'il y a énévation isolée du foie.

L'existence de nerfs glyco-sécréteurs, très discutée, a été soutenue par de nombreux auteurs ; il faut plus particulièrement citer sur cette question les importantes recherches de Langendorff, des frères Cavazzani, de Mac Leod et Ruh, de Stolnikov, de Wertheimer et Lepage et de Wertheimer et Battez.

Nous n'insisterons pas sur cette question, parfaitement exposée dans la thèse récente de Combe-male (23).

Au surplus, cette question qui ne paraît pas définitivement réglée a perdu de son intérêt, depuis que s'est posée la question du rôle de l'adrénaline dans la pathogénie de la glycosurie nerveuse.

Après que Blum eut montré, en 1902, l'existence d'une glycosurie adrénalinique, André Mayer, en 1906 (24), pratiqua les expériences suivantes :

1° Sur une série de 10 lapins, il fit une laparatomie avec mise à nu des intestins. Chez ces 10 animaux, la piqûre du bulbe détermina six fois de la glycosurie.

2° Sur une série de 25 lapins, il pratiqua l'ablation des surrénales et n'obtint pas un seul cas de glycosurie après piqûre du bulbe.

Ces expériences de Mayer furent bientôt confirmées par celles de Landon, de Kahn, de Bolberg (1907-1913).

La question paraît alors définitivement réglée; la pathogénie de la piqûre diabétique peut se résumer ainsi :

1° Excitation de nerfs glyco-sécréteurs (ou vasomoteurs) à point de départ bulbaire.

2° Transmission de l'excitation par voie splanchnique aux capsules surrénales.

3° Augmentation brusque de la production d'adrénaline.

4° Glycosurie adrénalinique secondaire.

Cette thèse est confirmée par de nombreuses recherches sur l'hyperadrénalinémie après la piqûre diabétique et sur l'appauvrissement concomitant des glandes surrénales en principes actifs. Nous n'insisterons pas sur ces faits qui sont longuement exposés par Quinquaud dans sa thèse sur les relations entre la piqûre diabétique et la sécrétion d'adrénaline (1915) (25).

La théorie de l'adrénalinémie admise par de nombreux physiologistes a été infirmée par les recherches de différents auteurs.

C'est ainsi que Wertheimer et Battez (26) obtinrent encore chez quelques animaux de la glycosurie par piqûre bulbaire après surrénalectomie.

Quinquaud obtint des résultats analogues.

Enfin, Starkenstein (27) montra que l'excitation du bout central du pneumogastrique produisait encore de l'hyperglycémie et de la glycosurie après ablation des surrénales.

Combemale (23), en 1919, montra que les réactions vasculaires consécutives à la piqûre bulbaire persistent après surrénalectomie. A son avis, elles ne peuvent être attribuées à une sécrétion d'adrénaline.

En résumé, on voit que le mode d'action de la piqûre diabétique n'est pas encore déterminé de façon certaine ; il est vraisemblable qu'il ne s'agit pas d'un mécanisme unique et on peut penser que, normalement, l'hyperadrénalinémie joint son action à celle, très vraisemblable, de nerfs glyco-sécréteurs.

Si, laissant de côté les différentes théories, nous nous en tenons simplement aux faits, nous constatons :

1° Que la glycosurie est produite par de nombreuses lésions nerveuses, mais, plus spécialement, grâce à la piqûre diabétique de Claude Bernard.

2° Que certaines lésions ou excitations périphériques donnent le même résultat, vraisemblablement par action réflexe.

3° Qu'il s'agit, dans ces différents cas, d'une glycosurie précoce, presque immédiate, et extrêmement passagère, durant quelques heures, un ou deux jours au plus.

Les premiers auteurs qui signalèrent la glycosurie après lésion du plancher du troisième ventricule, constatèrent eux aussi une glycosurie précoce et transitoire (Aschner, Camus et Rousey) (28-29).

En réalité, des glycosuries tardives et prolongées avaient déjà été signalées au cours de névrites expérimentales du pneumogastrique (Arthaud et Butte) (30).

Il est permis de se demander si de pareils faits n'auraient pas été trouvés en les recherchant de façon systématique.

En effet, nous n'avons pas seulement constaté des glycosuries tardives par lésion tubérienne. Dans deux cas de lésions du 4^e ventricule, nous avons vu se produire des glycosuries très tardives.

On peut donc se demander si les glycosuries tardives relèvent du même mécanisme que les glycosuries précoces. Auparavant nous exposerons les résultats expérimentaux que nous avons obtenus.

Recherches expérimentales sur les Glycosuries nerveuses classiques

Nous avons reproduit, avec quelques variantes, un certain nombre d'expériences classiques : lésions du plancher du quatrième ventricule et du vermis cérébelleux, excitation du bout central du nerf sciatique et du bout central du nerf de Cyon.

Les résultats obtenus ont été conformes aux notions couramment admises. Nous nous bornerons donc à les exposer très rapidement, nous réservant d'insister seulement sur quelques détails de technique et sur les résultats éloignés observés chez deux de nos animaux.

I. EXCITATION DU NERF SCIATIQUE.

L'obtention de la glycosurie par excitation du bout central d'un nerf sensible a été décrite en premier lieu par Schiff (1866). Marc Laffont, en 1880, a trouvé des résultats analogues.

Nos expériences de vérification ont porté sur trois animaux : deux chiens et un lapin.

Le sciatique pris aussi près que possible de sa sortie du bassin a été excité à l'aide d'un courant faradique tétanisant, d'intensité modérée (10 à 8 au chariot de du Bois).

Dans une première expérience sur un chien, plusieurs excitations brèves (10 à 30 secondes) ont été faites à une heure d'intervalle.

A aucun moment les urines n'ont manifesté le moindre pouvoir réducteur.

Dans les deux autres expériences, qui ont porté sur un chien et un lapin, l'excitation, unique, a duré cinq minutes.

Dans les deux cas, une ponction vésicale pratiquée une heure trente après l'excitation a permis de recueillir des urines contenant une faible quantité de glucose.

Dans ces trois cas, comme dans toutes nos expériences d'ailleurs, les urines avaient été analysées avant l'excitation ; elles ne contenaient pas de sucre.

2° EXCITATION DU NERF DE CYON.

Elle a été étudiée en 1880 par Marc Laffont. Nous avons fait deux expériences de contrôle.

Le nerf dépresseur a été isolé et sectionné. L'excitation du bout central a été faite à l'aide d'un courant faradique fort, presque tétanisant. Dans la première expérience on a laissé passer le courant pendant cinq minutes. A la fin de l'excitation, la vessie est ponctionnée, l'urine donne une réaction douteuse avec la liqueur de Fehling.

Une nouvelle ponction vésicale, pratiquée au bout d'une heure quarante, fournit quatre centimètres cubes d'urine fortement sucrée. Le dosage polarimétrique donne 98 grammes de sucre par litre.

Dans la deuxième expérience, on pratique deux excitations du bout central du nerf dépresseur.

La première, d'une durée de deux minutes, détermine une glycosurie de 38 grammes par litre, pour 16 centimètres cubes d'urine recueillie par ponction, une heure quarante après l'excitation ; la deuxième excitation dure cinq minutes. L'urine recueillie deux heures plus tard contenait 61 grammes 95 de sucre par litre, mais, pour une quantité totale d'urine de six centimètres cubes seulement.

En résumé, l'excitation du nerf dépresseur provoque une glycosurie rapide et importante, mais qui ne paraît pas proportionnelle au temps de passage du courant d'excitation.

3° LÉSION DU VERMIS CÉRÉBELLEUX.

La glycosurie cérébelleuse a été découverte par Eckhard.

Une seule expérience de contrôle a été effectuée. Nous résumons le protocole de cette expérience.

N° 78. — *Lapin* mâle, jeune adulte. Poids 1.060 grammes. Le 13 octobre 1924, les urines ne contiennent pas de sucre. A quinze heure quinze, on enfonce une grosse aiguille entre l'atlas et l'occipital. Il sort du liquide céphalo-rachidien. Par la lumière de l'aiguille, on enfonce un fin tube de verre dirigé

en avant et très en haut. L'aiguille est presque parallèle au plan du cou de l'animal. Le tube est brisé d'un coup sec, un fragment reste en place.

L'animal a une abondante émission d'urines non sucrées. Il présente un nystagmus horizontal rapide. Ses pattes antérieures sont en hyperextension, la tête est relevée fortement. De temps à autre se produisent des demi-convulsions brusques et brèves. Il semble que le vermis soit touché.

A 17 heures 30, l'animal émet spontanément une forte quantité d'urines, contenant 12 grammes 54 de sucre par litre.

Les urines de la nuit contiennent encore une quantité notable de sucre. Ensuite, la glycosurie s'arrête et n'a pas reparu le 8 décembre, date à laquelle on sacrifie l'animal.

A l'autopsie, le tube de verre traverse obliquement le vermis dans presque toute sa longueur. Il est strictement sur la ligne médiane.

4° LÉSIONS DU QUATRIÈME VENTRICULE.

Nous avons pratiqué ces lésions chez neuf lapins.

Un des animaux a été piqué suivant la technique classique décrite par Claude Bernard, au moyen d'une pointe fine en acier traversant l'occipital. La glycosurie s'est déclanchée assez forte, deux heures et demi après l'intervention. Elle a duré quelques heures.

Les huit autres lapins ont été lésés à l'aide d'un procédé quelque peu différent. La voie d'abord uti-

lisée a été l'espace occipito-atloïdien. On a ponctionné cet espace à l'aide d'une grosse aiguille.

C'est par la lumière de cette aiguille maintenue dans la direction voulue, que l'agent vulnérant : tige métallique ou tige de verre suivant les cas, a été enfoncé dans le plancher du quatrième ventricule.

Sur les huit animaux ainsi opérés, quatre ont eu une simple piquûre ; l'un d'eux a eu une glycosurie minime ; sa lésion était en bonne place. Un autre est mort au cours de l'intervention. Les deux autres n'ont pas eu de sucre dans leurs urines.

Les quatre derniers lapins opérés ont reçu un fragment de tube de verre capillaire qui a été laissé en place, dans le bulbe ; ce corps étranger a toujours été fort bien toléré.

Dans un des cas, il n'y a pas eu de glycosurie, et à l'autopsie, on a trouvé le tube de verre entre le vermis et le bulbe, strictement sur la ligne médiane, son extrémité antérieure traversait le plancher ventriculaire un peu au-dessus de la ligne d'émergence des nerfs auditifs.

Dans deux autres cas, une glycosurie modérée (de 5 à 7 grammes par litre) a été obtenue, dans les heures qui ont suivi la lésion.

Enfin, le dernier animal opéré a présenté une forte polyurie dans les heures qui ont suivi l'intervention.

Tous nos animaux lésés dans la région du quatrième ventricule ont été suivis attentivement pendant un mois et plus. Deux d'entre eux ont présenté une glycosurie tardive.

L'un d'eux avait eu de la glycosurie au moment de l'intervention ; puis, ses urines qui n'avaient pas contenu de sucre pendant 23 jours, sont redevenues réductrices pendant 7 jours. Il ne s'agissait que de faibles quantités de sucre.

L'autre avait eu de la polyurie insipide au moment de son opération. Trente-sept jours plus tard, les urines contenaient du sucre en quantité notable : 6 grammes 27 par litre pour un volume total de 780 centimètres cubes. Cette glycosurie a duré, moins importante il est vrai, pendant quatre jours.

Dans ces deux cas, il existait des animaux témoins et des animaux opérés, soumis exactement au même régime alimentaire. Leurs urines, analysées en même temps ne contenaient pas de sucre.

Nous ne chercherons pas à tirer de conclusions de ces deux glycosuries tardives.

Disons seulement, qu'une telle constatation appelle de nouvelles recherches, que nous avons l'intention de poursuivre.

Peut-être des glycosuries tardives de cet ordre sont-elles fréquentes ? Il faudrait, avant de conclure, effectuer de nombreuses recherches de ce genre accompagnées d'une étude comparative de la glycémie.

En résumé :

1° L'atteinte du centre glycosurique découvert par Claude Bernard est possible à travers l'espace atloïdo-occipital. Cette voie d'abord est particulièrement indiquée pour l'introduction de fins

tubes de verre, que peut briser le moindre obstacle.

2° Le fait de laisser en place un corps étranger irritant (fragment de verre enduit d'acides gras) ne provoque pas une glycosurie plus prolongée qu'une simple piqure pratiquée au même niveau.

3° Dans deux cas, longtemps après l'introduction du corps étranger, s'est produite une glycosurie minime, mais ayant duré plusieurs jours.

Glycosuries par Lésions tubériennes

Nous n'avons effectué les expériences que nous venons de relater, que dans le but de comparer les glycosuries ainsi obtenues par les classiques, avec une glycosurie d'un type tout à fait différent, que nous avons obtenue par des lésions de la région tubérienne, au voisinage du plancher du troisième ventricule.

Déjà signalée par Aschner, la glycosurie (généralement précoce et éphémère) à la suite d'intervention sur la région infundibulo-tubérienne a été également vue (à titre assez exceptionnel, il est vrai) par MM. Jean Camus et Gustave Roussy au cours de leurs premiers travaux sur les polyuries tubériennes chez le chien et le chat et par MM. Bailey et Bremer.

M. Jean Camus se demanda alors s'il n'y aurait pas possibilité d'obtenir des glycosuries plus intenses et plus longtemps prolongées en expérimentant sur le lapin. Et c'est pour vérifier cette hypothèse que nous avons entrepris avec lui et sous sa direction, les recherches expérimentales que nous allons exposer maintenant.

1° Technique expérimentale

1° VOIES D'ABORD.

Différentes voies s'offraient à nous pour atteindre la région tubérienne.

(A). *La voie transbuccale.* — Fréquemment employée par nous pour pratiquer l'hypophysectomie chez le chien, cette voie d'abord est impraticable chez le lapin. En raison de l'étroitesse de l'ouverture buccale, on ne peut chez cet animal aller trépaner la base du crâne au dessous de la selle turcique.

(B). *La voie latérale.* — La trépanation transpariétale a souvent été employée chez le chien pour atteindre l'hypophyse, tant par nous que par différents auteurs : Cushing, Houssay, Bailey et Bremer.

Après plusieurs essais suivis d'une mortalité post-opératoire importante, nous avons renoncé à pratiquer chez le lapin cette intervention très traumatisante, très longue et qui ne nous a donné aucun résultat positif.

(C). *La voie transcérébrale par trépanation de la voûte crânienne.* — C'est ce mode opératoire particulièrement bénin et rapide qui nous a servi pour toutes nos recherches ; aussi le décrirons-nous en détails.

Nous avons cherché à produire des lésions de la région tubérienne, à l'aide d'un fin tube de verre,

introduit par un orifice de trépanation aussi étroit que possible, percé sur la voûte du crâne.

Nous avons utilisé dans ce but, des tubes de verre de 4/10 de millimètre de diamètre extérieur environ. Dans toutes nos expériences, ces tubes ont été préalablement soigneusement flambés, puis remplis par capillarité et imprégnés d'une petite quantité d'acides gras de coton, destinés à produire une irritation prolongée au niveau de la zone lésée.

2° PROCÉDÉ OPÉRATOIRE.

Il a été très minutieusement réglé :

L'animal est fixé sur le ventre, sur la planche à contention. La tête prise dans le mors est levée et bien droite. La voûte du crâne soigneusement rasée est passée à la teinture d'iode. Un aide rabat les oreilles du lapin et maintient fortement la tête. L'opérateur repère à l'aide du pouce et du médius gauche le bord postérieur des cavités orbitaires. Avec l'index, il détermine le milieu de cette ligne bi-orbitaire, marqué par une crête à peine sensible. A un ou deux millimètres en arrière, l'ongle apprécie sur cette crête un relief extrêmement minime qui répond très exactement au point où doit être pratiquée la trépanation. Celle-ci est effectuée à l'aide d'une petite vrille flambée. Il faut trépaner avec précaution, car un effondrement brusque de la voûte au point de trépanation n'est pas exceptionnel en cas de manœuvre brutale.

Aussitôt la voûte osseuse traversée, ce qui est aisément senti, la vrille est retirée doucement, de façon à ne pas détruire le parallélisme existant entre les perforations cutanée et osseuse. Une minime issue de sang est habituelle à ce moment.

C'est par cette petite ouverture, que l'on va introduire le tube de verre capillaire qui, traversant le cerveau au niveau

de la scissure interhémisphérique, est enfoncé à travers le corps calleux, jusqu'à la base du crâne.

Si les repères ont été exactement pris et le tube enfoncé rigoureusement suivant la verticale, on perçoit un léger ressaut au moment où le tube atteint la base. Ce ressaut indique que l'on vient de faire pénétrer l'extrémité du tube dans la loge hypophysaire.

Le fragment de verre est laissé en place. On le sectionne au ras de l'orifice de trépanation.

Dans la majorité des cas, cette intervention, très rapide d'ailleurs, ne paraît pas affecter sensiblement l'animal. C'est à peine si parfois il tente de se dégager au moment de la pénétration du tube.

3° SUITES OPÉRATOIRES.

Aussitôt détaché, le lapin paraît normal : il garde son allure habituelle, et, dès qu'on l'a remis dans sa cage, il recommence à manger.

Il est rare que la présence du corps étranger intra-cérébral ait donné lieu, chez nos opérés, à des signes tardifs d'intolérance. Un grand nombre de nos lapins ont vécu des mois après l'intervention et ont été sacrifiés. Au cours de cette longue période post-opératoire, nous n'avons pas eu à noter de retards de croissance par rapport aux animaux témoins. Dans quelques cas, il nous a semblé que le développement des testicules était entravé chez les lapins opérés. Cette constatation qui n'a pas été très fréquente, appelle de nouvelles recherches.

4° INCIDENTS ET ACCIDENTS.

Dans certains cas, l'animal a présenté un état particulier à la suite de l'intervention.

Nous avons observé :

— De l'excitation.

— Des mouvements de force.

— Des convulsions.

— Parfois enfin la mort est survenue au cours de l'opération, ou presque aussitôt après.

(A). *L'Excitation*. — Elle a été observée à deux reprises au cours de l'introduction du tube. Cette agitation a été bientôt suivie d'abattement et de coma et a abouti à la mort au bout de deux et quatre jours.

Une troisième fois, une agitation d'un type très spécial s'est produite. Nous citons intégralement le protocole de l'intervention :

Lapine n° 70. — Toute blanche, jeune. P. : 2.040 gr.

Le 29 novembre 1922 on pratique une trépanation de la voûte au lieu d'élection et on introduit un tube capillaire (un peu gros) enduit d'acides gras. Aussitôt détaché, l'animal court avec vélocité, a des fugues brusques, se cogne aux murs et aux meubles comme s'il était aveugle, présente pendant assez longtemps des signes d'hyperactivité motrice manifeste.

L'animal meurt le lendemain (30 novembre). A l'autopsie le tube est trop antérieur, il traverse la partie postérieure du lobe frontal et détruit le chiasma optique.

Cette observation est intéressante à rapprocher de la constatation d'hyperactivité motrice, déjà obser-

vée chez le lapin par le Professeur Richet, après lésion du lobe frontal.

B) *Mouvements de force*. — Nous ne les avons observés qu'une seule fois :

Lapin blanc n° 55. — Poids : 2.650 gr.

Le 23 juillet 1923 : trépanation au lieu d'élection. Introduction d'un tube capillaire. On trouve difficilement la selle turque. On tâtonne longuement. Finalement, on a l'impression d'un petit ressaut et on pense pénétrer dans la loge hypophysaire.

Aussitôt détaché, l'animal présente des mouvements de force « en tourne-broche » extrêmement marqués.

On le remet dans sa cage où il se calme. Il meurt quatre jours après l'intervention, sans présenter aucun phénomène particulier.

A l'autopsie, le tube de verre est parfaitement médian et légèrement oblique de haut en bas et d'avant en arrière, il émerge à la base à la limite postérieure du tuber, lésant le lobe postérieur de l'hypophyse. L'un des pédoncules a été lésé pendant les tâtonnements signalés au cours de l'intervention.

c) *Convulsions*. — Nous les avons observées plusieurs fois ; le plus souvent, elles ont précédé de peu la mort de l'animal et l'autopsie a montré l'existence d'une abondante hémorragie de la base. Ce fait a été constaté quatre fois.

Dans deux autres cas, après une période assez longue de convulsions, suivie de sub-coma, l'animal a paru se remettre, puis est mort au bout de quelques jours.

A l'autopsie on a trouvé une hémorragie minime de la base.

Il nous a semblé que, en cas de convulsions, il y avait intérêt à maintenir l'animal aussi immobile que possible : Tout se passe comme si cette immobilité favorisait la formation d'un caillot qui ne pourrait se former si l'animal continuait à se débattre.

Enfin, dans deux ou trois cas, la mort est survenue rapidement, sans hémorragie, avec un tube placé en plein tuber. Nous verrons ultérieurement quelle pathogénie peut être invoquée pour expliquer cet accident.

Résultats expérimentaux

Nous avons pratiqué des lésions dans la région du troisième ventricule chez 49 lapins.

Mais, sur ce nombre considérable d'animaux opérés, nous avons eu 13 morts rapides et 8 animaux insuffisamment suivis. Nous ne retiendrons donc dans notre étude des résultats obtenus que 28 animaux chez lesquels nous avons obtenu :

9 fois une glycosurie nette.

5 fois une glycosurie minime ou douteuse.

14 fois pas de glycosurie.

En outre, trois fois il y a eu une polyurie importante.

Spécifions immédiatement que tous les cas de glycosurie que nous avons observés s'accompagnaient à l'autopsie d'une lésion tubérienne assez bien localisée pour que nous puissions envisager dans tous ces cas une *véritable glycosurie tubérienne*. La localisation anatomique des lésions pratiquées devant être longuement exposée plus loin, nous étudierons dans ce chapitre la glycosurie tubérienne au seul point de vue expérimental.

Nous tenterons de faire ressortir les caractères fondamentaux de cette glycosurie qui est :

Tardive,

Très irrégulière.

Intermittente,

Et parfois très prolongée.

1° DATE D'APPARITION. — Nous n'avons jamais constaté l'apparition du sucre dans l'urine de nos animaux aussitôt après l'opération. C'est là un point fort important, qui permet de séparer nettement la glycosurie tubérienne des glycosuries nerveuses connues jusqu'à présent.

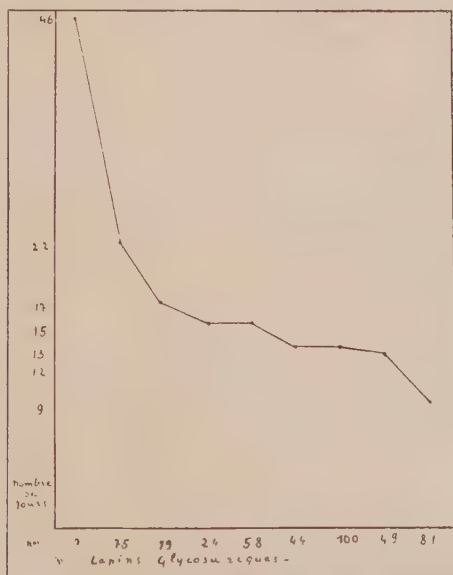


FIG. 1. — La glycosurie apparaît généralement de 10 à 20 jours après l'opération

En général, la glycosurie a débuté vers le quinzième jour, comme le montre le graphique ci-contre, les limites extrêmes sont 9 et 22 jours. Dans un cas, il est vrai, la glycosurie n'a été constatée que 46 jours après l'intervention, mais il s'agissait là d'un de nos premiers animaux opérés. L'animal, considéré comme négatif au bout de quelques jours, avait été remis au clapier, et ne fut examiné, par hasard, à nouveau, qu'un mois et demi environ après l'intervention.

2° IMPORTANCE DE LA GLYCOSURIE, — Elle s'est montrée extrêmement variable ; le plus haut chiffre que nous ayons constaté a été 64 grammes 80 de glucose par litre.

Beaucoup d'animaux n'ont jamais dépassé les quantités de 5 à 10 grammes par litre.

Nous n'avons considéré comme positifs que les lapins dont les urines avaient contenu au moins une fois une quantité facilement dosable de sucre (2 à 3 grammes par litre).

3° RYTHME DE L'ÉLIMINATION DU GLUCOSE. — Il est très irrégulier comme en témoignent les graphiques que l'on trouvera ci-contre, et dans les pages suivantes.

On voit le sucre passer presque sans transition de 10, 20, 30 grammes par litre et plus, à des quantités minimales : 1, 3, 4 grammes, parfois même à zéro.

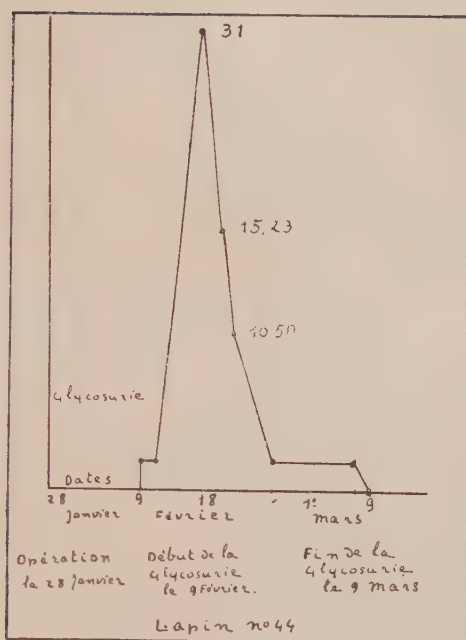


Fig. 2. — Glycosurie tardive ayant duré un mois

Nous tenterons ultérieurement de dégager la pathogénie de ce rythme très spécial dans l'élimination du sucre urinaire.

4° DURÉE DE LA GLYCOSURIE. — Elle aussi, s'est montrée très variable. Certains animaux n'ont eu une élimination franche de glucose, que pendant 24 heures. Chez d'autres, la glycosurie a duré 5, 8, 12, 20 jours ; la durée maxima observée a été de 56 jours.

5° PROTOCOLES D'EXPÉRIENCES. — Ne pouvant relater en détails toutes nos expériences, qui le plus

souvent sont calquées les unes sur les autres, nous nous contenterons de transcrire quelques-uns des protocole les plus typiques.

292. — LAPIN 97.

Lapine café au lait, collier blanc, adulte. Poids : 2.840 gr.

Le 17 avril 1923. — Est mise dans une cage permettant le recueil des urines.

Les jours suivants, les urines ne contiennent pas de sucre.

Le 4 mai 1923. — L'animal est trépané suivant la technique habituelle. On introduit, par l'orifice de trépanation, un fin tube de verre rempli d'acides gras. L'opération ne donne lieu à aucune réaction de la part de l'animal. On a l'impression du ressaut, indiquant la pénétration probable dans la loge hypophysaire. Aussitôt détaché, l'animal paraît en bon état et est replacé dans sa cage.

Quinze examens d'urines sont pratiqués au cours du mois suivant, ils sont tous négatifs.

L'autopsie de l'animal (sacrifié le 10 janvier 1924) a montré que « le tube de verre, très oblique de haut en bas et d'avant en arrière, a été enfoncé sur la convexité en un point trop antérieur.

« A son émergence, à la base, le tube passe entre la bandelette optique gauche et la partie antéro-latérale du tuber cinereum qui apparaît intact.

« Le tube effondre l'apophyse clinéoïde antérieure gauche et pénètre dans la loge hypophysaire. L'hypophyse est complètement détruite (probablement par l'action prolongée des acides gras) ; on ne peut retrouver que quelques débris glandulaires dissociés ».

Histologiquement les groupes cellulaires de la région tubérienne sont intacts.

304. — LAPIN 52.

Lapine adulte, toute blanche, oreilles grises, poids : 2.870 gr. :

Le 1^{er} juillet 1923 : Est mise dans une cage permettant le recueil des urines.

Du 4 au 23 juillet, les urines analysées à plusieurs reprises ne contiennent pas de sucre.

Le 23 Juillet 1923 : Opération : On enfonce par un orifice de trépanation pratiqué suivant la technique habituelle, un tube de verre capillaire rempli et enduit d'huile de lin. On note un petit ressaut et on a l'impression de pénétrer dans la loge hypophysaire. Aussitôt après, l'animal va bien. L'animal est suivi pendant 72 jours. Les analyses pratiquées se montrent toutes négatives.

Le 10 octobre 1923 : L'animal pèse 3.150 grammes. On pratique une deuxième opération. Trépanation de la voûte crânienne, par laquelle on fait pénétrer un tube de verre capillaire coloré en bleu, enduit d'acides gras ; on a l'impression d'être dans la loge hypophysaire. Pas de suites opératoires.

L'animal est gardé en cage 91 jours. Pendant tout ce temps, les analyses d'urines pratiquées restent toujours négatives.

L'animal est sacrifié le 25 avril 1924.

Autopsie.

Le tube coloré (2^e intervention) frôle et lèse légèrement la partie droite du tuber.

Le tube non coloré est dans le tuber en position para-médiane droite, assez externe. L'hypophyse est lésée.

Examen histologique.

Tout le tuber a été débité en coupes sériées L'examen des lésions, exposé plus loin, montre l'intégrité du noyau paraventriculaire.

294. — LAPIN 81.

Lapine blanche adulte. Poids : 2.990 gr.

Le 17 avril 1923. — Est mise dans une cage permettant le recueil des urines.

Jusqu'au 4 mai, les urines ne contiennent pas de sucre.

Le 4 mai 1924. — Trépanation et pose d'un tube de verre

capillaire qui paraît pénétrer dans la loge hypophysaire. L'opération, faite suivant la technique habituelle, ne donne lieu à aucun incident.

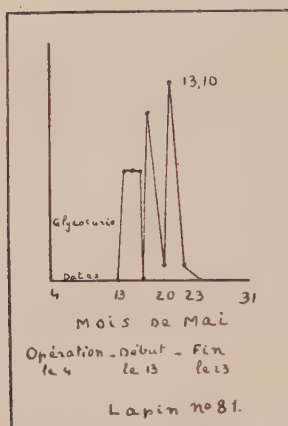


FIG. 3. — Glycosurie tardive ayant duré 40 jours

De nombreuses analyses pratiquées les jours suivants, montrent, comme l'indique le graphique ci-contre, qu'il y a eu dans ce cas une glycosurie tardive d'une dizaine de jours. La quantité maxima de sucre éliminée a été de 13 gr. 10 par litre le 20 mai.

La glycosurie a pris fin le 22 mai ; les analyses ultérieures pratiquées jusqu'au mois de novembre, n'ont jamais fait constater à nouveau de la glycosurie.

Le 27 novembre 1923 l'animal est sacrifié.

L'autopsie montre le tube de verre atteignant la base du cerveau en plein tuber, à peu près au centre de celui-ci et lésant l'hypophyse.

Examen histologique. — Il est exposé dans un chapitre ultérieur.

368. — LAPIN 100.

Lapine adulte jeune, toute blanche, naissance des oreilles et extrémité de la queue gris foncé. Poids : 2.230 gr.

Le 11 janvier 1924. — Est mise dans une cage permettant le recueil des urines.

Pas de sucre dans les urines du 11 au 28 janvier.

Le 28 janvier : Opération. Trépanation suivant la technique habituelle. On enfonce par l'orifice un tube de verre capillaire, rempli et enduit d'acides gras. On a l'impression d'être en bonne place.

Aussitôt après, l'animal est normal. Les analyses d'urines restent négatives jusqu'au 9 février inclus.

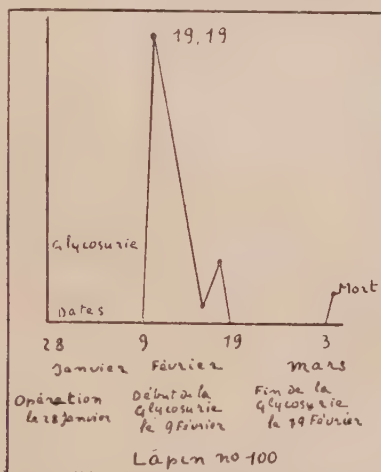


FIG. 4. — Glycosurie tardive de 10 jours.
Reprise de la glycosurie au moment
de la mort

Le 10 février, la glycosurie se déclanche d'emblée très importante et persiste à un taux moins élevé jusqu'au 19 février (voir le graphique ci-contre).

Les urines ne contiennent pas de sucre jusqu'au 2 mars, le 3 mars, on sacrifie l'animal. L'urine trouvée dans la vessie, contenait des traces de sucre.

Autopsie. — Le tube est para-médian droit sur la convexité du cerveau. A la base, il pénètre, oblique en bas et en arrière.

re, en plein tuber, presque médian. Il arrive sur la base du crâne au niveau de la lame quadrilatère sur laquelle son extrémité est venue buter.

L'hypophyse est intacte. Elle est conservée ainsi que le cerveau qui est débité en coupes sériees (Voir plus loin l'étude anatomique des lésions).

178. — LAPIN 7.

Lapin jeune adulte, café au lait. Poids : 1.430 grammes.

Mis dans une cage permettant le recueil des urines. Pendant plusieurs jours les urines ne contiennent pas de sucre.

Le 7 juillet 1922, on trépane à la vrille la voûte au point d'élection et on introduit par l'orifice un tube capillaire enduit d'acides gras, qu'on pense enfoncer jusque dans la selle turcique.

Aussitôt après l'opération, l'animal est normal.

Après quelques analyses immédiates négatives, l'animal est remis au clapier.

Le 18 août on le met à nouveau en cage.

Le 21 août ses urines contiennent du sucre et vont dès lors en contenir chaque jour pendant près de deux mois, comme l'indique le graphique ci-contre.

La quantité de glucose éliminée a été très variable ; elle a atteint une fois 64 gr. 80 par litre (pour une quantité de 127 cc., soit plus de 4 grammes de sucre par kilogramme de poids vif). Signalons qu'au cours de ce véritable diabète, l'animal a fortement engraisé, passant de 1470 gr. le 7 juillet à 3.130 gr. le 21 septembre et 3.580 gr. le 24 novembre, date à laquelle on a sacrifié l'animal.

L'autopsie a montré l'existence d'une énorme lésion tubéreuse intéressant presque entièrement la moitié droite du tuber, jusqu'au ventricule.

L'analyse histologique de ce cas est exposée dans le chapitre qui traite de la localisation de la lésion diabétique.

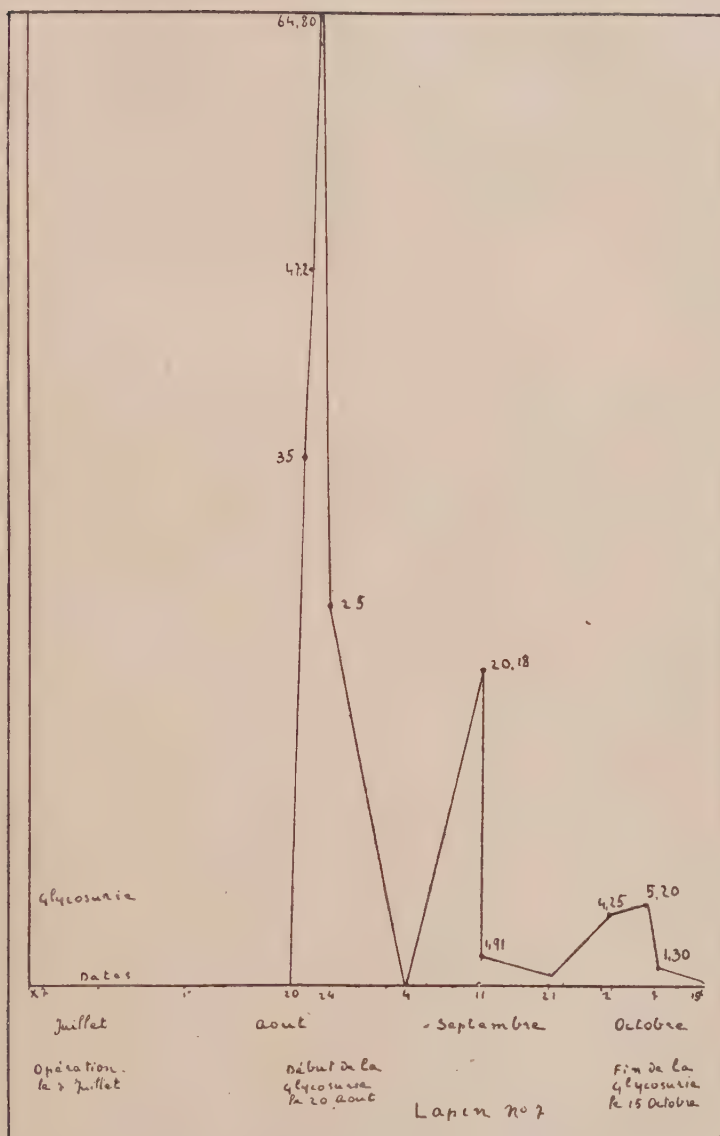


FIG. 5. — Glycosurie très tardive de 56 jours

Nous pourrions sans grand profit, donner de nombreux autres exemples de cas, tant positifs que négatifs : nous ne le pensons pas utile et nous passerons de suite à l'exposé des conditions expérimentales et à la critique des résultats.

Exposé des Conditions expérimentales

I. ANIMAUX. — Nous nous sommes servis de lapins pour la plupart nés au clapier du laboratoire. Tous les animaux opérés étaient adultes. Nous nous sommes servis indifféremment de mâles et de femelles. Toutefois, les femelles en état de gestation n'ont jamais été opérées.

Jamais nous n'avons opéré d'animaux avant de les avoir suivi pendant quelques jours. Les lapins étaient identifiés et mis en cages spéciales, par séries de 3 à 6, presque toujours tous les sujets d'une série étaient d'une même portée.

A plusieurs reprises, nous avons gardé un animal témoin dans la série.

II. CAGES. — Les cages dont nous nous sommes servis sont disposées de la façon suivante :

1° Les urines sont évacuées aussitôt leur émission, dans un bocal *ad hoc*, sans pouvoir rester au contact des excréments ou de débris alimentaires.

2° Les aliments placés dans des mangeoires extérieures risquent peu d'être souillés par les urines.

Chaque jour, ou au plus toutes les 48 heures, les bœaux à urine étaient vidés et soigneusement nettoyés ; les trémières des cages brossées et lavées. En somme, nous avons cherché à prendre le maximum de précautions pour éviter la fermentation.

III. NOURRITURE. — Nous avons toujours donné à nos lapins en expérience, une alimentation mixte (légumes verts et hydrocarbonés). Le plus souvent, la ration comportait des feuilles de choux fraîches et du pain à volonté. Au début de nos recherches, nous donnions également du son à nos animaux.

IV. RECHERCHE DU SUCRE URINAIRE CHEZ LES LAPINS EN EXPÉRIENCE. — Cette recherche a toujours été pratiquée de façon identique au cours de nos expériences.

1° Dès la mise en cage d'une nouvelle série, les urines étaient analysées. Dans la presque totalité des cas, plusieurs analyses ont été faites entre la mise en cage et l'intervention. Nous verrons ultérieurement, en étudiant les causes d'erreurs, que cette précaution n'a pas toujours été inutile.

2° Aussitôt après l'intervention, et les jours suivants, la recherche du sucre dans l'urine a été faite journellement, ou au moins tous les deux jours. Au début de nos recherches, nous avons multiplié les analyses dans les 24 première heures après l'intervention.

Bientôt, ayant vu qu'il s'agissait toujours de gly-

cosurie tardive, c'est surtout à partir du 7^e ou 8^e jour, que les analyses ont été les plus fréquentes.

Dans tous les cas que nous avons retenus pour cette étude, le nombre d'analyses effectuées a été considérable. (800 environ au total).

Caractérisation du glucose urinaire.

Au point de vue technique, nous avons toujours pratiqué la recherche du sucre urinaire sur les urines préalablement déféquées.

Il faut rappeler à ce sujet que, dans la majorité des cas, l'urine des lapins mis au régime mixte est trouble et de réaction franchement alcaline ; dans bien des cas, elle a un aspect lactescent.

On conçoit que sur une telle urine la simple filtration soit insuffisante pour mettre à l'abri des réactions douteuses.

La technique de défécation que nous avons employée a toujours été la suivante :

1^o Urine + 1/10 du volume de réactif de Courtonne ; filtration.

2^o Sulfate de soude ; (solution saturée) 1/10 du volume du filtrat. Nouvelle filtration.

L'urine se présente alors sous l'aspect d'un liquide limpide et la recherche du glucose peut y être effectuée aisément.

A. La recherche qualitative a toujours été faite à l'aide de la liqueur de Fehling.

En cas de réaction douteuse (virage verdâtre ou virage non immédiat), nous avons toujours eu re-

cours à un des procédés de vérification que nous exposons ci-dessous.

B. La recherche quantitative a été faite par différents procédés :

1° *Dosage par la liqueur de Fehling.* — Nous avons rarement employé la technique classique. Le plus souvent, nous avons introduit dans nos dosages la modification indiquée par Causse et Bonnans. Adjonction à la liqueur de Fehling de 5 cc. d'une solution aqueuse à 5 % de ferricyanure de potassium. On sait que, grâce à cet artifice, le précipité d'oxydure de cuivre reste dissout dans la liqueur de Fehling, ce qui rend particulièrement aisé l'appréciation du moment exact où se produit le virage.

La présence de ferricyanure diminue le titre de la liqueur de Fehling, aussi y a-t-il lieu de faire une correction, soit en effectuant le dosage de la liqueur de Fehling à l'aide d'une solution titrée de glucose, en présence de ferricyanure, soit en corrigeant de façon empirique le titre de la liqueur de Fehling déterminé par la méthode classique.

Causse et Bonnans indiquent qu'il suffit de multiplier ce titre par 0.82 pour obtenir une correction suffisamment exacte en pratique.

2° *Polarimétrie.* — C'est le procédé que nous avons le plus souvent employé, sa précision est suffisante pratiquement, à condition de toujours faire plusieurs lectures dont on prend la moyenne.

3° *Dosage par la méthode de Bertrand.* — Nous ne l'avons employé que rarement ; on sait que cette technique très précise, mais un peu longue, est surtout précieuse pour effectuer les dosages de petites quantités de sucre.

Nous indiquerons seulement les temps principaux de la technique :

1° Défécation par le réactif de Patein.

2° Préparation extemporanée de la liqueur cuivrique.

3° Ebullition prolongée en présence d'un excès de réactif.

4° Filtration à la trompe sur amiante.

5° Dissolution du précipité par une solution ferrique.

6° Dosage par solution titrée de permanganate de potassium.

C. *Procédés de contrôle.* — A plusieurs reprises, nous avons, soit en présence de réactions douteuses, soit, au contraire, après dosages de grosses quantités de sucre, eu recours à certains procédés de contrôle.

1° *Au point de vue de la défécation.* — Emploi de la méthode de Patein ; on sait que c'est là la seule défécation éliminant de façon certaine, tous les corps réducteurs autres que le glucose.

La technique est la suivante :

a) Adjonction de réactif de Patein (nitrate mercurique) à la liqueur.

b) Neutralisation très exacte à l'aide d'une solution sodique.

c) Filtration.

d) Adjonction de zinc pulvérisé (contact minimum de 3/4 d'heure nécessaire pour obtenir l'amalgame).

e) Filtration.

2° *Pour caractériser le glucose.* — a) Adjonction de sous-nitrate de bismuth à la liqueur et ébullition prolongée. La présence de glucose provoque le virage au noir du bismuth.

b) Recherche des osazones.

On ajoute à la liqueur une solution de phénylhydrazine en milieu acétique et l'on porte au bain marie pendant une heure. On filtre, on lave à l'alcool méthylique et on obtient une glucosazone cristallisant en longues aiguilles jaunes caractéristiques, aisément identifiées au microscope.

Recherche des autres Éléments du Syndrôme diabétique

En présence des glycosuries prolongées que nous avons observées, nous avons été amenés à chercher si nos animaux ne présentaient pas d'autres symptômes urinaires caractéristiques du syndrome diabétique.

1° CARACTÈRES PHYSIQUES. — La polyurie que nous avons observée à plusieurs reprises chez nos animaux opérés, a fait l'objet d'une publication antérieure. Il ne nous a pas paru exister de parallélisme notable entre la glycosurie et la polyurie.

Dans les cas de polyurie nette, les urines étaient claires, pâles, souvent elles avaient une réaction acide.

2° CARACTÈRES CHIMIQUES. — Nous n'avons recherché de façon suivie que la présence éventuelle de corps acétoniques ou cétoènes.

Ces recherches ont toujours été négatives.

Critiques et Analyses des Causes d'erreur

En présence d'une glycosurie nerveuse d'un type aussi nouveau et aussi inattendu, il y avait lieu de s'entourer de toutes les garanties nécessaires, pour éviter les causes d'erreur possibles. Nous venons de voir plus haut quelles avaient été les précautions prises au cours de nos recherches. Il nous faut maintenant essayer de répondre aux critiques qui peuvent nous être faites, et analyser les causes d'erreur susceptibles de fausser nos résultats.

1° IL EXISTE PARFOIS DE LA GLYCOSURIE SPONTANÉE CHEZ LE LAPIN. — Outre que cette critique ne pourrait, évidemment, s'appliquer qu'aux cas de glycosurie minime et transitoire, il serait au moins surprenant qu'il y ait toujours eu concordance entre l'intervention et l'apparition de la glycosurie, tandis que nous avons pratiqué en vain, plus de cent recherches du glucose chez des lapins non opérés.

Une seule fois, nous avons trouvé chez un animal neuf, une réaction douteuse ; il s'agissait d'ailleurs de simples traces de sucre.

Nous avons déjà spécifié que seuls étaient considérés comme positifs et entraient en ligne de compte dans ce travail des animaux ayant eu une glycosurie notable.

2° ON A SIGNALÉ DES GLYCOSURIES A LA SUITE DE CONTENTION PROLONGÉE OU A LA SUITE DE PEUR CHEZ L'ANIMAL. — Sans vouloir nier l'existence de ces glycosuries réflexes, nous insisterons cependant sur ce fait que nous n'avons pas eu une seule fois l'occasion d'observer de la glycosurie dans les heures qui ont suivi la trépanation et l'intromission du tube de verre. Il est vrai qu'il s'est toujours agi d'opérations très rapides, dans lesquelles la contention durait à peine quelques minutes.

Par contre, jamais nous n'avons recherché la glycosurie tardive autrement que sur des urines émises spontanément. Jamais nous n'avons pratiqué d'expression abdominale pour obtenir de l'urine.

Quant à la ponction vésicale, nous n'y avons eu recours qu'à titre exceptionnel. Il est à noter, d'ailleurs, que presque toutes nos recherches de sucre après ponction vésicale, ont été négatives.

En réalité, il n'existe qu'une seule cause d'erreur, mais elle est considérable, et nous avons eu à nous en préoccuper pendant tout le cours de nos recherches. Nous voulons parler de l'erreur due à la présence de corps réducteurs dans les aliments.

Nous avons pensé tout d'abord, que l'usage des cages à mangeoires extérieures serait une précau-

tion suffisante. Il n'en est rien. L'animal projette inévitablement dans sa cage des parcelles alimentaires qu'arrêtent les trémies.

L'urine filtre à travers ces détritüs et peut ainsi se charger d'une quantité non négligeable de corps réducteurs.

Les faits qui nous ont donné l'éveil à ce sujet méritent d'être exposés avec quelques détails.

Six lapins se trouvaient à ce moment en expérience. Deux d'entre eux, lésés 2 mois auparavant (n° 44 et 75) avaient eu de la glycosurie pendant quelque temps. Des 4 autres, 3 étaient des lapins neufs. Le dernier, opéré depuis longtemps, avait toujours été aglycosurique. Brusquement, l'analyse du 10 mars montre la présence de sucre dans l'urine des 6 lapins, il s'agissait de quantités variant entre des traces et 5 grammes par litre. Les jours suivants, le fait se renouvelait, jusqu'à ce que, par tâtonnements successifs, on eut éliminé le son de la ration des animaux. Depuis ce jour, tous restèrent aglycosuriques.

Pendant ce temps, l'étude du son incriminé nous montrait qu'il contenait des quantités notables de sucre.

Une durée de contact très minime avec l'eau distillée (15 minutes) suffisait pour obtenir une réduction.

Dès lors, nous étions en droit de suspecter les résultats obtenus antérieurement. Heureusement, une enquête menée dans les différents laboratoires de la

Faculté qui se fournissaient de son à la même source, nous permit d'établir les faits suivants :

Une livraison de son faite le 9 mars, à plusieurs laboratoires, contenait des corps réducteurs en assez grosse quantité ; les fournitures antérieures à cette date ne réduisaient pas la liqueur de Fehling.

A la suite de cette erreur alimentaire, nous avons supprimé systématiquement le son de l'alimentation de nos animaux en expérience. Jamais, depuis lors, nous n'avons eu de doutes sur la légitimité des glycosuries observées.

Au surplus, nous nous sommes livré à cette époque, à quelques expériences de contrôle que nous rapporterons brièvement :

Nous avons fait séjourner à l'étuve et à la température du laboratoire, des tubes contenant des échantillons d'urines de différentes provenances (homme, chien, lapin, cobaye), auxquels nous avons ajouté des excréments de lapin et en outre, une quelconque des matières alimentaires données à nos animaux.

C'est ainsi que nous avons réalisé les séries suivantes :

1) Urine d'homme		
Urine de chien	+ excréments de lapin	+ feuilles de choux.
Urine de lapin		
Urine de cobaye		

2) Mêmes urines, + excréments, + son.

3) Mêmes urines, + excréments, + pain.

Après un temps de contact et une température variable (15° et 37° pendant 5, 24 et 48 heures), les urines filtrées et déféquées, suivant la technique habituelle, n'ont pas réduit la liqueur de Fehling.

En somme, il nous a bien paru, qu'il ne s'était agi que d'une cause d'erreur purement passagère.

En effet, jamais, aussi bien avant cette période qu'après, nous n'avons vu tous les animaux en cage avoir de la glycosurie en même temps. Nous nous croyons donc autorisés à affirmer que dans les conditions où nous nous sommes placés, nous avons bien eu à faire à des glycosuries secondaires aux lésions pratiquées. Concluons toutefois, qu'il paraît indispensable, au cours des recherches de ce genre, de s'assurer que les aliments fournis aux animaux sont incapables de rendre réductrices les urines au contact desquelles ils peuvent se trouver pendant un temps plus ou moins long.

En résumé, l'exposé que nous venons de faire de nos recherches expérimentales permet de conclure à l'existence d'une glycosurie tardive, prolongée, et d'intensité variable, à la suite de lésions de la région tubérienne. Avant de tenter de dégager la pathogénie et le mécanisme de cette glycosurie, nous allons étudier du point de vue anatomique les lésions produites et voir qu'il y a possibilité de conclure à l'existence d'un véritable centre régulateur du métabolisme des hydrates de carbone dans l'organisme.

Etude Anatomique

Après avoir progressivement accumulé un important matériel anatomique, nous avons essayé, tant macroscopiquement qu'à l'aide de coupes microscopiques, de rechercher s'il existe une lésion constante, en cas de glycosurie.

Natûrellement, ce n'est que peu à peu que nous sommes arrivés à ce résultat.

Au début, nous nous étions bornés à pratiquer des autopsies soigneuses et à en noter un protocole détaillé.

Ultérieurement, voyant se superposer en quelque sorte les résultats positifs, nous avons entrepris l'étude sur coupe sériées des cerveaux d'un grand nombre de nos animaux opérés. Ces recherches, nécessairement fort longues, ont abouti à un résultat intéressant : il semble que la lésion qui provoque l'apparition de la glycosurie soit rigoureusement déterminée, histologiquement parlant. En effet, dans tous les cas positifs étudiés, nous avons trouvé lésé un même groupe cellulaire du tuber cinereum.

Dans tous les cas négatifs, au contraire, ce groupe cellulaire était intact.

Peut-être peut-on considérer ce groupe cellulaire comme un centre en rapport avec le métabolisme ou l'utilisation des hydrates de carbone.

Rappelons à ce propos, que nous avons déjà décrit chez le chien, avec MM. J. Camus et G. Roussy, en mai 1922 (31), un groupe cellulaire voisin : le noyau propre du tuber comme un centre régulateur de la teneur en eau de l'organisme. On pourrait donc rapprocher anatomiquement la polyurie et la glycosurie, comme on les rapproche cliniquement dans le diabète sucré.

Nous exposerons successivement l'étude anatomique, macroscopique puis histologique des cerveaux de nos animaux.

I. — Etude des Autopsies

L'autopsie des lapins opérés a été le plus souvent effectuée très peu de temps après leur mort. Dans les quelques cas où nous n'avons pu pratiquer l'autopsie rapidement après la mort, la tête entière de l'animal a été conservée dans une solution de formol à 15 %, après ouverture de la voûte crânienne.

La technique de l'autopsie doit être minutieusement réglée si on veut se mettre à l'abri des causes d'erreur qui sont assez nombreuses.

Les temps successifs de l'autopsie sont les suivants :

1° On enlève à la pince gouge la voûte crânienne (en ayant grand soin de ménager le point de pénétration du tube de verre).

2° On dégage latéralement le cerveau par ablation des deux rochers, des deux temporaux et des deux orbites. En arrière, on dégage le début de la moëlle.

3° On incise et on récline latéralement la dure-mère.

4° On soulève progressivement le cerveau. Il est préférable de commencer par la partie postérieure : la moëlle sert en effet de tracteur.

5° Après section des différentes paires nerveuses, on repère le point d'émergence du tube de verre.

6° On dégage (à l'aide d'une pince courbe appropriée) l'extrémité du tube, souvent profondément

engagée dans la base, au niveau de la selle turcique par exemple.

7° On bascule le cerveau. Le tube est resté en place et ne s'est pas déplacé latéralement. On note, avant de le retirer, son orientation, ses points de pénétration et d'émergence.

Avec un peu d'habitude, on peut dégager l'hypophyse en même temps que le cerveau. Dans la plupart des cas, il est préférable de sectionner franchement la tige et d'extraire ensuite la glande de la selle turcique.

Aussitôt après l'autopsie, le cerveau est fixé au formol.

En s'en tenant à l'étude macroscopique des faits, on arrive déjà à des conclusions intéressantes.

En nous basant sur vingt-cinq autopsies représentant trente-deux lésions, nous pouvons déjà énoncer les propositions suivantes :

1° *Le point de pénétration du tube à la face supérieure du cerveau, aussi bien dans le sens antéro-postérieur que dans le sens transversal, ne paraît pas avoir d'influence sur le résultat.*

En effet :

A). Le point de pénétration est :

a). — Médian dans	}	4 cas positifs
		4 cas négatifs
b). — Latéral droit dans	}	2 cas positifs
		5 cas négatifs
		2 cas douteux
c). — Latéral gauche dans	}	1 cas douteux
		4 cas négatifs

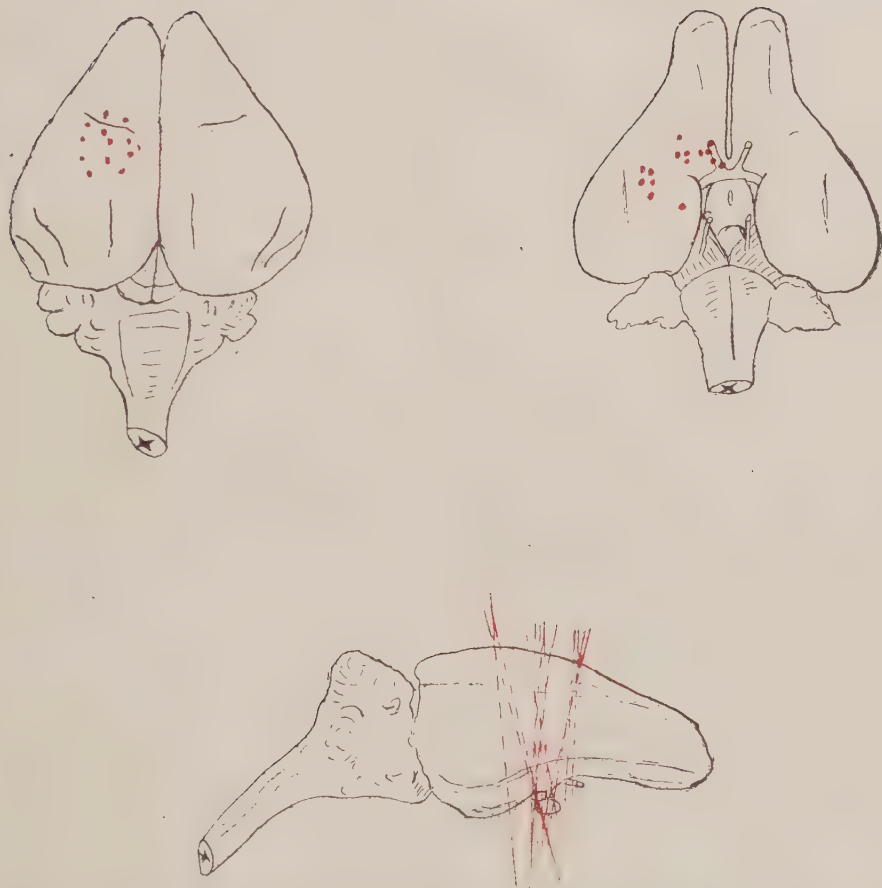


FIG. 6. — Points de pénétration, points d'émergence et trajet schématique des tubes de verre dans 13 cas négatifs

B). Ce point est :

a). — Sur la verticale de la région hypo-	{	3 cas positifs
physaire dans.....		2 cas douteux
		6 cas négatifs
b). — Antérieur par rapport à l'hypophyse	{	3 cas positifs
dans.....		2 cas douteux
		4 cas négatifs
c). — Postérieur par rapport à l'hypophyse dans.....	{	1 cas douteux
		3 cas négatifs

C). Le point de pénétration sur la convexité du cerveau n'a pas été fixé sur les protocoles d'autopsie, avec une précision suffisante, pour qu'il soit possible d'en tenir compte.

Dans.....	{	3 cas positifs
		1 cas douteux
		2 cas négatifs

2° *Le point d'émergence du tube à la base du cerveau paraît avoir une grosse valeur au point de vue du résultat.*

En effet :

A). Le tube émergeait en plein tuber.

dans.....	{	7 cas positifs
		0 cas douteux
		1 cas négatif

B). Le tube émergeait à la périphérie du tuber

dans.....	{	2 cas positifs
		5 cas douteux
		2 cas négatifs

C). Le tube émergeait hors de la région tubérienne

dans.....	{	0 cas positif
		1 cas douteux
		12 cas négatifs

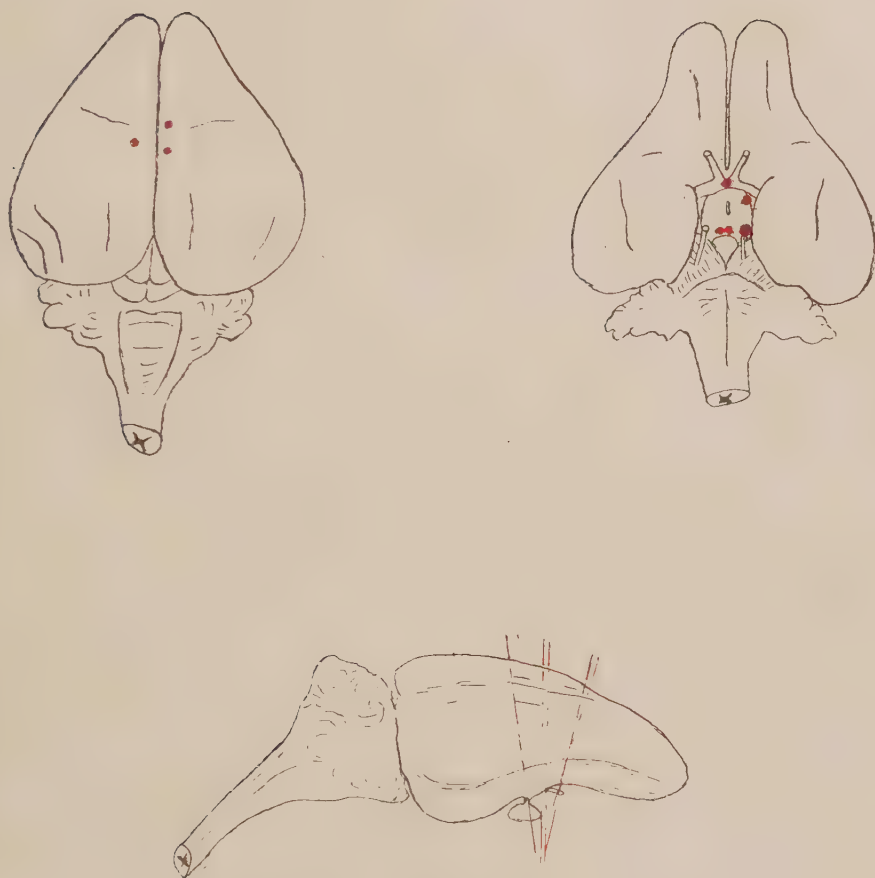


FIG. 7. — Points de pénétration, points d'émergence et trajet schématique des tubes de verre dans 3 cas douteux

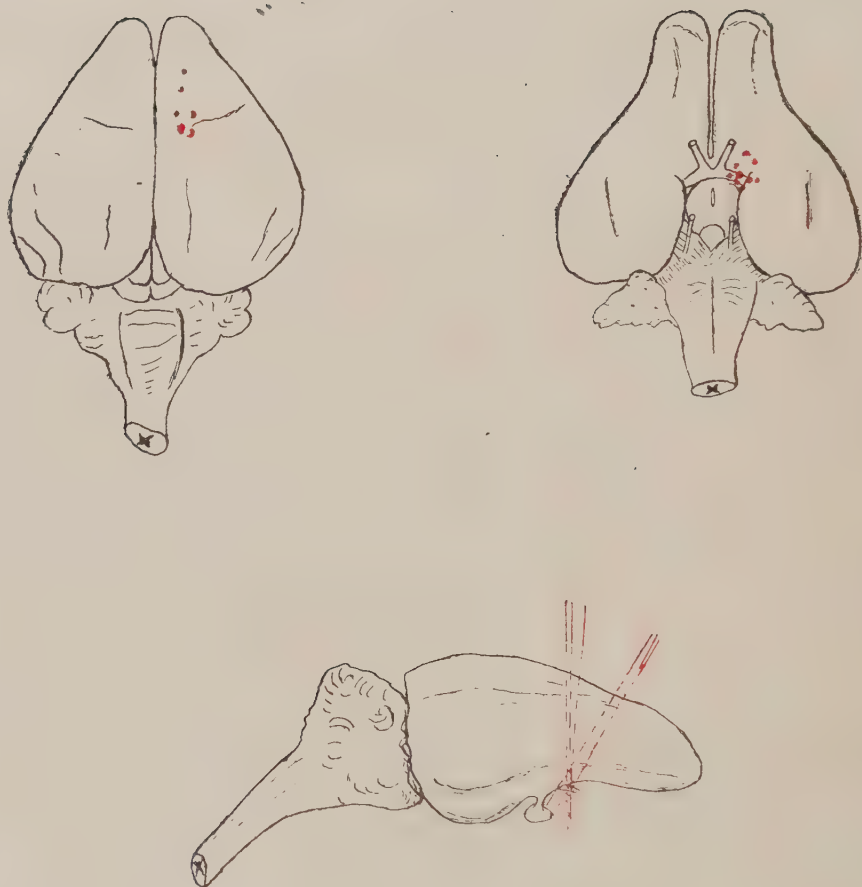


Fig. 8. — Points de pénétration, pointes d'émergence et trajet schématique des tubes de verre dans 8 cas positifs

Les schémas ci-contre illustrent les résultats que nous venons d'indiquer.

De cette constatation grossière pratiquée à l'autopsie, il ressort nettement qu'il existe un rapport indéniable entre les deux faits suivants :

I. *Existence d'une glycosurie et passage du tube de verre par la région tubérienne.*

II. *Absence de glycosurie et passage du tube de verre hors de la région tubérienne.*

La question était dès ce moment limitée et il fallait rechercher :

1° La cause des rares exceptions à la règle générale exposée ci-dessus ;

2° S'il existait un groupement cellulaire plus particulièrement et régulièrement touché par ce passage du tube, en cas de glycosurie.

Une dernière question se posait néanmoins encore :

La lésion ou la non lésion de l'hypophyse ne peut-elle expliquer la glycosurie ou sa non apparition ? Il nous semble que l'on peut y répondre négativement.

En effet, si la glande est souvent touchée en cas de lésion tubérienne et intacte quand le tube émerge, à la base du crêveau, hors de cette région, il y a cependant des cas positifs et douteux où l'hypophyse est intacte, des cas négatifs, par contre, où cette glande est lésée.

Voici à ce sujet quelques chiffres :

Sur vingt-trois protocoles d'autopsie indiquant l'état de la glande

Il y a eu :

4 cas négatifs	{	Avec hypophyse intacte.
3 cas douteux		
2 cas positifs		
3 cas négatifs	{	Avec hypophyse très légèrement touchée.
1 cas douteux		
2 cas positifs		

Enfin :

2 cas négatifs	{	Avec lésion ou destruction de la glande.
1 cas douteux		
5 cas positifs		

II. Etude de la région tubérienne

Les constatations macroscopiques que nous venons d'exposer permettent de localiser le point toujours lésé chez nos animaux glycosuriques dans la région tubérienne, à une faible distance de la base du cerveau.

Cette localisation approximative pouvait déjà être prévue, si on se rappelle que la glycosurie a parfois été observée après des lésions portant sur la région hypophyso-tubérienne. (Aschner, J. Camus et G. Roussy, Bailey et Bremer).

Nous avons cherché à préciser davantage les choses, et nous nous sommes demandé s'il n'existait pas un centre de la glycosurie analogue au centre de la polyurie dont nous avons montré l'existence il y a trois ans.

Cette recherche a nécessité la confection d'un nombre considérable de coupes en série.

Avant de passer à l'étude histologique de ces coupes, nous croyons utile de donner quelques indications sur l'état actuel de nos connaissances sur l'histologie de la région tubérienne, tant au point de vue cyto-architectonique, qu'au point de vue des voies nerveuses qui s'y trouvent.

Nous aurons recours, pour cette description, en dehors des auteurs classiques français et étrangers,

Déjerine, Cajal, Lenhosseck Mallum, Kœllicker, etc..., à l'excellente monographie publiée récemment (1919) par Spiegel et Zweig, dans les « Travaux de laboratoire » d'Obersteiner (32) ; enfin, nous tiendrons compte de nos recherches personnelles sur le tuber cinereum du chien et du lapin.

I. DESCRIPTION HISTOLOGIQUE SCHÉMATIQUE DU TUBER CINEREUM :

« En avant des éminences mamillaires, entre elles et le chiasma optique, on aperçoit, aussi bien chez l'homme que chez les autres mammifères, un renflement médian, grisâtre, conique, dont le sommet se prolonge en un mince pédicule, auquel est suspendu le corps pituitaire »...

Ainsi défini par Cajal (33), le *tuber cinereum* occupe la partie inférieure et médiane de la région sous-optique. Un prolongement du ventricule moyen est contenu dans cette formation, qui est souvent désignée sous le nom de région du plancher du troisième ventricule.

L'étude de la région tubérienne sur coupes macroscopiques, aussi bien frontales que sagittales, montre l'existence à ce niveau de nombreux amas de substance grise, parfaitement visibles à l'œil nu. Chez l'homme, on peut même délimiter ainsi, avec une exactitude suffisante, les groupes cellulaires que nous allons étudier :

Les uns sont très superficiels, d'autres apparaissent plus profondément situés, remontant presque

jusqu'au niveau du sillon de Monro. Nous allons donner une description schématique et rapide de ces différentes formations. Ensuite, nous étudierons les particularités que présente le tuber cinereum du lapin.

Si on pratique des coupes vertico-transversales de la région qui nous occupe, on note une disposition variable des amas cellulaires, suivant le point considéré.

Sur une coupe passant pas le chiasma optique, c'est-à-dire intéressant la partie la plus antérieure de la région tubérienne, un seul groupe cellulaire apparaît nettement constitué sur la ligne médiane.

Cet amas cellulaire est superficiel ; il coiffe le chiasma optique, et a généralement une forme plus ou moins arrondie : c'est le *groupe supra chiasmatique*.

Son développement subit d'importantes modifications suivant l'espèce animale considérée. Dans certains cas, il n'est représenté que par une légère condensation de la substance grise sous-épendymaire du diverticule optique du troisième ventricule.

Latéralement, et symétriquement disposés de part et d'autre de ce premier groupe, se voient deux noyaux, assez mal délimités, gagnant en dehors le bord interne du pied du pédoncule. Les éléments de ces noyaux sont assez espacés les uns des autres. En dedans, ils rejoignent le groupe supra-chiasmatique, mais, s'en distinguent aisément par leurs caractères différentiels nettement marqués.

Il s'agit là, des *groupes latéraux du noyau propre du tuber*.

Sur une deuxième coupe frontale pratiquée au niveau de l'infundibulum, l'aspect des groupements cellulaires du tuber s'est considérablement modifié. En effet :

Le noyau supra-chiasmatique a disparu et a fait place, au moins chez les vertébrés supérieurs, à une nouvelle condensation cellulaire, assez abondante, représentant le *groupe médian des noyaux propres du tuber*.

C'est la lésion de ce groupe médian qui, d'après nos recherches, conditionne, au moins chez le chien, l'apparition de la polyurie.

Latéralement et toujours superficiellement, on trouve maintenant deux groupes cellulaires distincts.

Nous connaissons déjà l'un d'eux : c'est le groupe latéral, assez diffus, des noyaux propres du tuber. Les éléments qui le composent sont de petite taille et ne prennent pas très intensément les colorants.

Au contraire, le deuxième groupe est très fortement chromatophile. Il est adjacent au tractus optique, qu'il coiffe d'une bande peu épaisse de grosses cellules. C'est le *groupe sus-optique*.

Ce noyau est peu variable dans les différentes espèces animales. Il est formé de cellules le plus souvent polygonales ou étalées. On peut y rattacher des éléments aberrants, situés au milieu de la bandelette optique.

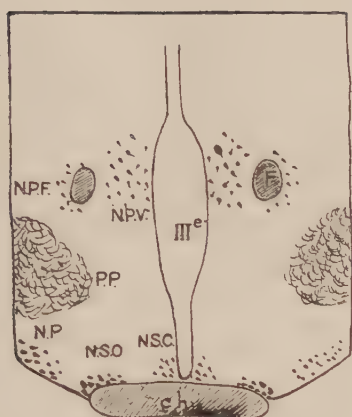


FIG. 8. — Schéma général du tuber

- Ch Chiasma optique
 P P Pied du pédoncule
 F Pilier antérieur du trigone
 N S C Noyau supra-chiasmatique
 N S O Noyau sus-optique
 N P Noyau propre
 N P V Noyau paraventriculaire
 N P F Noyau périfornicien



FIG. 9. — Schéma du tuber de l'homme



FIG. 10. — Schéma du tuber du chien



FIG. 11. — Schéma du tuber du lapin

Outre ces groupes cellulaires superficiels, deux condensations importantes apparaissent dans la profondeur : l'une latérale, peu volumineuse, enchâtonne véritablement le côté externe du pilier antérieur du trigone, d'où son nom de *noyau périfornicien*. Ses éléments se prolongent vers la base et rejoignent les cellules les plus profondes du groupe latéral du noyau propre du tuber.

On voit que, par conséquent, la séparation entre ces deux formations manque quelque peu de netteté.

L'autre condensation profonde forme un groupe cellulaire allongé et étroit, logé entre le ventricule médian et le pilier du trigone. Ce *noyau paraventriculaire* est formé d'assez gros éléments, très riches en chromatine et tout à fait semblables à ceux du noyau sus-optique.

Il n'y a d'ailleurs pas seulement une ressemblance morphologique entre ces deux groupes cellulaires : il résulte, en effet, de diverses recherches d'anatomie comparée, effectuées par Rentick, Lengley et Grunbaum, Spiegel et Zwieg, que ces deux groupements cellulaires représentent, au niveau de l'hypothalamus, des formations phylogénétiquement très anciennes. Ces deux noyaux seraient les homologues des masses cellulaires diffuses situées autour du recessus optique chez les reptiles.

Un fait en tout cas est certain : c'est l'indépendance du développement de ces noyaux par rapport à celui des autres parties du cerveau.

Sur les coupes frontales plus postérieures, l'aspect typique de la région tubérienne, tel que nous venons de l'esquisser, se modifie peu à peu.

Le noyau sus-optique disparaît en premier lieu. Sur une coupe passant un peu en arrière de l'infundibulum, on n'en retrouve plus les éléments caractéristiques.

Bientôt après, disparaissent presque ensemble le groupe médian du noyau propre du tuber et le noyau paraventriculaire. Les éléments les plus postérieurs de ces deux formations étaient d'ailleurs presque arrivés au contact. En effet, le noyau paraventriculaire s'abaisse vers la base du cerveau en même temps que le pilier antérieur du trigone qui gagne progressivement le tubercule mamillaire.

Enfin, sur les coupes les plus postérieures, intéressant la région tubérienne au point où elle se confond avec les éminences mamillaires, on ne retrouve plus que des éléments cellulaires disséminés, appartenant aux groupes latéraux des noyaux propres du tuber. Il est d'ailleurs malaisé de délimiter ces éléments des prolongements du noyau infundibulaire du corps mamillaire.

Après avoir pris connaissance des groupes cellulaires tubériens, sur une suite de coupes vertico-transversales, voyons quel est l'aspect de cette région, vue en coupe longitudinale.

Nous en profiterons pour indiquer les quelques faits actuellement admis, concernant les voies tubé-

riennes. On sait que cette étude est rendue très difficile par le petit nombre de fibres myélinisées trouvées dans cette région.

Chemin faisant, nous indiquerons sous quel nom chacun des noyaux tubériens a été décrit par les différents auteurs. Nous étudierons successivement, deux coupes vertico-sagittales de la région hypothalamique.

Sur une coupe médiane, le chiasma apparaît à demi entouré au-dessus et en arrière, par un noyau cellulaire arrondi. C'est le noyau supra-chiasmatique ou tangential de Cajal. (Subdivisé en trois noyaux secondaires par cet auteur), décrit par Winckler sous le nom de noyau infudibulaire médian, et par Lehnosseck, comme noyau supra-optique. Les fibres efférentes de ce noyau sont mal connues. Elles paraissent se diriger d'avant en arrière et gagner, en restant très superficielles, les éléments postérieurs du noyau propre du tuber. Peut-être, certaines d'entre elles iraient-elles se terminer dans le noyau mamillaire interne ? Pour Cajal, les fibres de la commissure de Meynert prendraient naissance dans les cellules du noyau supra-chiasmatique. Cette opinion n'est plus admise actuellement.

Derrière ce premier noyau cellulaire s'étend le groupe médian du noyau propre du tuber. Cette condensation cellulaire n'est bien développée et ne peut être mise aisément en évidence que chez les mammifères supérieurs.

Il semble que ce groupe réponde à la partie centrale du noyau principal de Cajal, ou noyau du tuber de Ganser, décrit également par Lehnosseck sous le nom de noyau antérieur médian.

Il semble que tous les auteurs soient d'accord pour décrire une voie afférente, partant du Globus Pallidus et gagnant ce groupement cellulaire.

Sur une coupe sagittale paramédiane apparaissent les principaux noyaux cellulaires du tuber ; ce sont :

A la partie antérieure :

Le noyau sus-optique, toujours très reconnaissable grâce à ses grosses cellules fortement colorées. Ce groupe cellulaire n'est autre que le noyau sus-optique postérieur de Koelliker ou noyau de la bandelette optique de Cajal, encore dénommé supra-optique par Friedmann.

D'après Cajal, ce groupement cellulaire recevrait de nombreuses collatérales émanées de la bandelette optique et qui formeraient un véritable plexus autour de ses éléments.

On admet généralement que ce noyau est indépendant des voies optiques. Gudden a montré, en particulier, qu'il conserve son développement complet chez la taupe et qu'il ne dégénère pas après énucléation bilatérale des globes oculaires.

Le groupe latéral du noyau propre du tuber forme une longue bande étendue d'une extrémité à l'autre de la région tubérienne ; cette bande cellu-

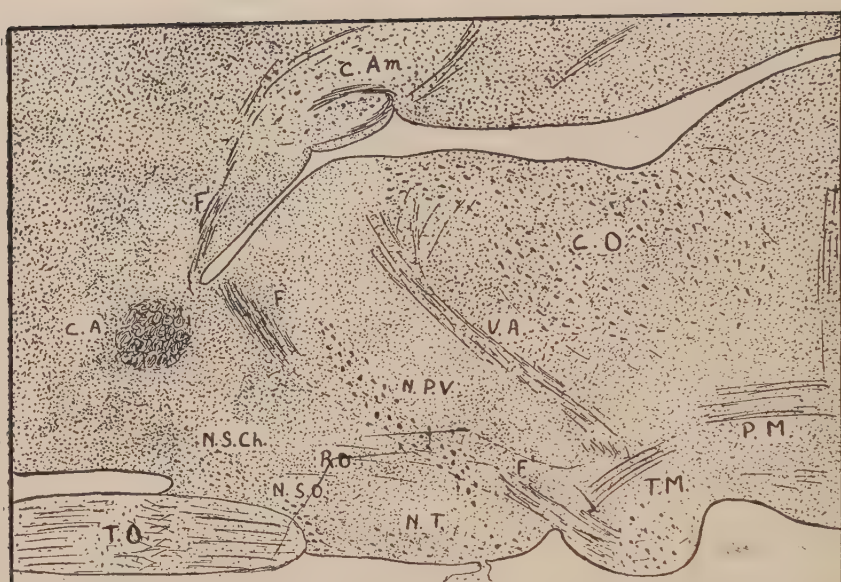


FIG. 12. — Coupe longitudinale schématique de la région tubérienne du lapin

C O	Couche optique
C Am	Corne d'ammon
F F	Pilier antérieur du trigone
C A	Commissure antérieure
T O	Tractus optique
T M	Tubercule mamillaire
P M	Pedoncule mamillaire
V A	Faisceau de Vicq d'Azyr
N P V	Noyau para ventriculaire
N Sch	Noyau supra chiasmatique
N S O	Noyau sus optique
N T	Noyau du tuber

laire, assez mal délimitée d'ailleurs, passe en pont, au-dessus du noyau sus-optique. Dans la profondeur, elle entre en rapport avec les groupes périforniciens.

Nous savons que, latéralement, elle s'étend jusqu'au pied du pedoncule.

C'est vraisemblablement cette masse diffuse qui constitue :

Le noyau principal de Cajal.

Le noyau postérieur latéral de Lenhosseck.

Le noyau mamillo-infundibulaire de Mallum, et de Friedmann.

Le noyau du tuber de Kœllicker et de Ziehen.

Il semble acquis que des fibres, venues du septum lucidum, viennent se terminer dans ce groupe cellulaire. D'autre part, il paraît assez vraisemblable qu'il reçoit une partie des fibres du « faisceau du tuber cinereum ». Ces différents points demandent à être confirmés.

Le noyau paraventriculaire apparaît sur la coupe sagittale, comme une colonne de hauteur variable suivant l'espèce considérée. Cette colonne cellulaire, formée de grosses cellules facilement colorées, est oblique en bas et en arrière mais un peu moins oblique que ne l'est le pilier du trigone. Ces deux formations se croisent donc en X.

Ce groupe cellulaire a été décrit, sous différents noms, par presque tous les auteurs qui ont étudié cette région. C'est le noyau sous-ventriculaire de Cajal, le noyau subcommissural de Ziehen, le noyau fusiforme de Winkler, le noyau paraventriculaire de Mallum, de Friedmann, de Spiegel et Zweig.

Les connexions de ce noyau paraventriculaire sont totalement inconnues. Indiquons seulement que Léwy et Dresel (34) ont signalé une dégénéra-

tion rétrograde des noyaux paraventriculaires après lésion provoquée de certains noyaux bulbaires. On ne sait pas par quelles voies s'établirait cette liaison.

Nous ne dirons rien de plus des groupes périforniciens, qui n'apparaissent bien nettement que sur les coupes frontales.

III. — Etude des Groupements cellulaires tubériens du Lapin

Nous ne reviendrons pas sur les généralités exposées ci-dessus et nous nous bornerons à signaler dans ce chapitre les particularités propres au lapin, pour les différents groupements cellulaires de la région tubérienne.

Noyau supra chiasmatique. — Il se voit sur les coupes transversales faites au niveau du chiasma et à peu de distance en avant et en arrière de ce point.

Il est formé de cellules de taille moyenne. Un grand nombre d'entre elles sont de type fusiforme, un certain nombre sont arrondies.

Ce groupe est peu développé en hauteur ; à sa partie la plus antérieure, il apparaît comme un épaississement de la substance grise sous-épendymaire du recessus optique du ventricule. Plus en arrière, il borde latéralement les parois de ce recessus et a un aspect arrondi.

Ses cellules se différencient très aisément par leur pouvoir chromatophile et leur aspect fuselé des cellules plus floues et à type pyramidal du noyau propre du tuber qui viennent à leur contact.

C'est sur une coupe sagittale que ce noyau supra-chiasmatique prend son aspect le plus typique et le mieux caractérisé.

Sur une coupe médiane, ce noyau apparaît formé de trois condensations cellulaires distinctes, ce qui justifie la description qu'en a fait Cajal chez le cobaye.

De ces trois groupes, l'antérieur est mince, et formé de cellules fuselées assez grosses.

Le groupe moyen, assez peu étendu, est formé d'éléments plus petits, de type arrondi, fortement chromatophiles et assez tassés les uns à côté des autres.

Enfin, le groupe postérieur est, lui aussi, formé d'assez gros éléments fusiformes. Contrairement à celles du groupe précédent, ces cellules sont largement espacées.

Ce noyau ne comporte qu'un nombre infime de fibres myélinisées.

Le noyau propre du tuber. — Il est, contrairement à l'opinion classique, formé comme chez les carnivores, de deux parties, l'une médiane, l'autre latérale. La partie médiane, il est vrai, est fort peu développée.

On ne la trouve, en effet, nettement individualisée qu'autour de l'insertion de la tige hypophysaire, au niveau de l'infundibulum.

C'est-à-dire que, seules, les coupes transversales passant par la tige et les coupes longitudinales médianes permettent de prendre connaissance de ce petit groupement cellulaire. Ses éléments se différencient nettement de ceux de la portion latérale : ils sont en effet, plus petits et de contours plus nets.

Le groupe latéral du noyau propre s'unit par des éléments aberrants à ce petit groupe médian en dedans, aux éléments périforniciens dans la profondeur, aux éléments mamillaires en arrière. Latéralement, ces éléments atteignent le bord interne du pied du pédoncule.

Les cellules de ce groupe se colorent mal, elles appartiennent à des types divers : fusiforme, polygonal, arrondi, pyramidal.

En résumé, ce groupe apparaît comme un ensemble hétérogène, extrêmement mal délimité et défini. On comprend, dès lors, l'idée de Friedmann, qui a distingué dans ce noyau tubérien, quatre groupes différents, d'allure moins hétérogène.

Malheureusement, les variations individuelles sont telles, que nous ne croyons pas légitime d'effectuer un tel morcellement du groupe latéral du noyau du tubér.

Les caractères de ces deux groupes cellulaires se retrouvent sans changements notables sur les coupes sagittales. Là encore, le noyau latéral apparaît diffus et l'emploi des coupes sériées est nécessaire pour arriver à en apprécier approximativement les limites.

Noyau sus-optique. — Sur les coupes vertico-transversales, ce groupement est d'une netteté parfaite. Il est reconnu immédiatement, à un faible grossissement, grâce aux caractères nettement tranchés de ses éléments cellulaires ; ce sont des cellules de taille moyenne, appartenant au type pyramidal

et prenant les colorants avec une intensité remarquable. Ces éléments forment à la face dorsale du tractus optique une masse triangulaire, assez large, mais très peu épaisse. Sa position par rapport à la bandelette varie avec le niveau de la coupe considérée.

Ce noyau conserve une individualité remarquable par rapport aux éléments du groupe latéral du noyau propre qui viennent à son contact.

Le noyau sus-optique atteint son développement maximum dans la région tubérienne antérieure ; cependant, sur des coupes plus postérieures, on peut voir longtemps quelques éléments caractéristiques de ce groupement ; il s'agit là d'un prolongement postérieur presque filiforme, mais toujours nettement individualisé.

Le noyau sus-optique qui apparaît si nettement sur les coupes transversales est au contraire difficile à retrouver sur les coupes longitudinales. Il n'intéresse qu'un nombre restreint de coupes et n'apparaît sur chacune d'elles que sous forme d'un groupement très restreint.

Noyau paraventriculaire. — Ce groupe cellulaire est très facilement mis en évidence sur les coupes transversales, grâce au repère précieux que lui constitue le pilier antérieur du trigone.

Le noyau apparaît peu après le début du trajet descendant de ce pilier.

Une horizontale menée par les deux piliers droit et gauche limite en bas ce noyau.

C'est-à-dire que sa situation assez profonde sur les coupes préinfundibulaires devient de plus en plus superficielle sur des coupes plus postérieures. Ce noyau qui est apparu un peu après la branche descendante du fornix, disparaît au contraire un peu avant que ce faisceau n'ait atteint la base.



FIG. 13. — Cellules du noyau paraventriculaire du lapin

Ce noyau médian peut être divisé, au moins sur les coupes où il atteint son complet développement, en deux condensations secondaires : l'une interne, l'autre externe.

Les cellules constituant ce noyau paraventriculaire sont volumineuses, pyramidales ou fusiformes ; elles sont toujours très fortement colorées et rappellent l'aspect des cellules du groupe sus-optique.

Le noyau paraventriculaire du lapin apparaît sur les coupes transversales, moins fortement développé dans le sens vertical que chez la plupart des autres mammifères. Il semble que ce faible développement en hauteur ne soit qu'apparent et dû à l'obliquité assez marquée de ce noyau en bas et en arrière.

En effet, sur les coupes longitudinales, le noyau paraventriculaire forme une colonne compacte et assez étendue obliquement de haut en bas et d'avant en arrière.

IV. — Etude histologique des Lésions

Nous connaissons maintenant suffisamment la disposition des groupements cellulaires tubériens du lapin, pour étudier aisément les coupes pratiquées dans cette région, sur les cerveaux de nos animaux opérés, qu'ils se soient montrés glycosuriques ou non.

La technique employée a été la suivante :

Coupes de sept microns, pratiquées vertico-transversalement avec prise et coloration d'une coupe sur dix.

Les différentes colorations employées ont été l'hématéine éosine, le nissl et l'hématoxyline de Loyez, chacune de ces méthodes de coloration répondant à un objet propre.

Etude topographique.

Etude des éléments cellulaires.

Etude des fibres myélinisées.

Nous avons débité en coupes sériées la région tubérienne de tous nos lapins glycosuriques. Nous avons également coupé de nombreux cas négatifs.

Les schémas et les photographies annexées à cette étude montrent plus clairement qu'une longue description quel a été le résultat de ces recherches.

Sur neuf cas positifs, nous avons trouvé le noyau paraventriculaire lésé dans tous les cas, soit à droite, soit à gauche du ventricule médian. Il est vrai de dire, que dans certains cas, d'autres groupes cellulaires étaient également lésés.

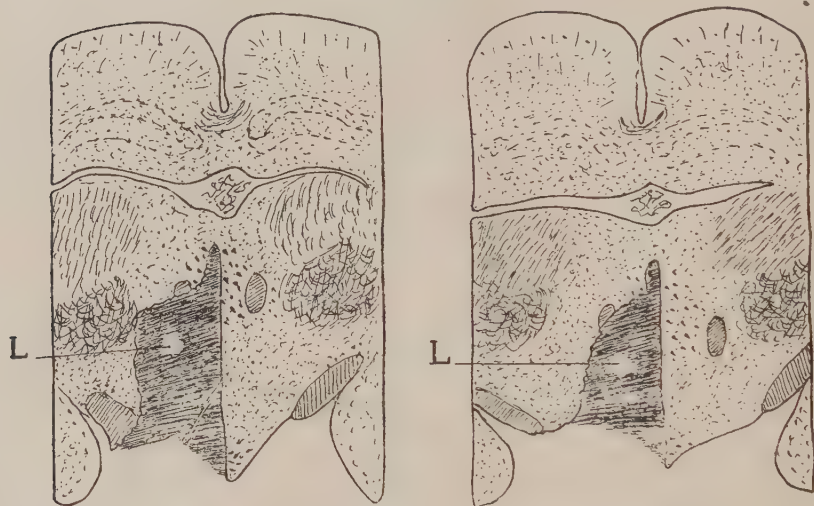


FIG. 14. — Deux schémas montrant la topographie de l'énorme lésion qui, chez le lapin n° 7, détruisait une grande partie de la région tubérienne.

Tel est le cas du lapin n° 7, dont la lésion est trop volumineuse, pour permettre une localisation précise.

Parmi les autres cas positifs, il faut encore citer les cas n° 100, n° 49 et n° 19 dans lesquels le noyau paraventriculaire et le noyau propre sont touchés.

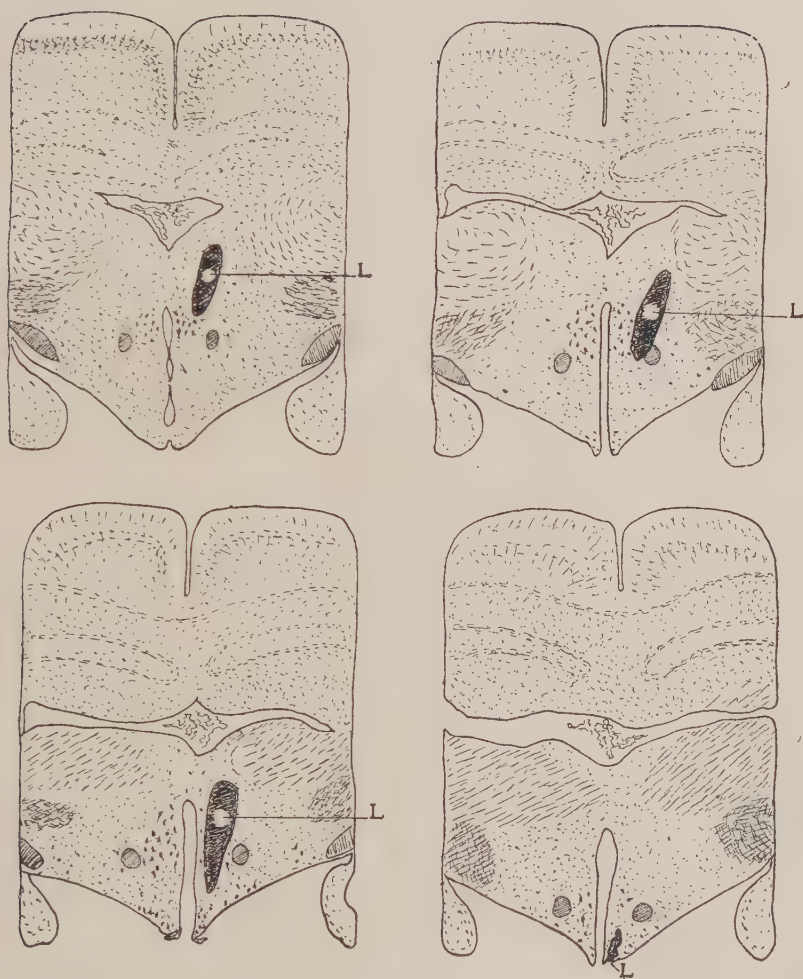


FIG. 15. — Quatre schémas montrant l'aspect de la lésion du lapin n° 100 à différents niveaux. Les noyaux paraventriculaire et propre du tuber sont touchés

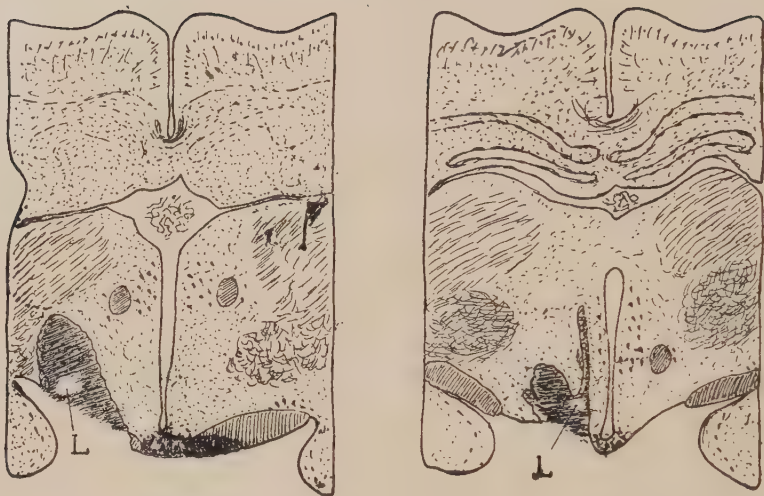


FIG. 16. — Chez le lapin n° 49, le tube de verre s'est brisé à la base produisant deux lésions, l'une latérale, l'autre minime, intéressant le noyau paraventriculaire

Par contre, la lésion chez les lapins n° 24 et n° 81 ne paraît léser que bien légèrement le noyau propre, alors qu'elle lèse très franchement le noyau paraventriculaire droit dans un des cas, la partie interne des deux noyaux dans l'autre.

Dans trois autres cas (n° 75, 44 et 61) le noyau paraventriculaire est la seule formation tubérienne touchée. Dans deux cas, il s'agit d'une infiltration hémorragique et dans le troisième d'une destruction limitée du noyau.

Dans ces différents cas, nous avons recherché s'il n'existait pas une lésion plus élevée (lésion d'un

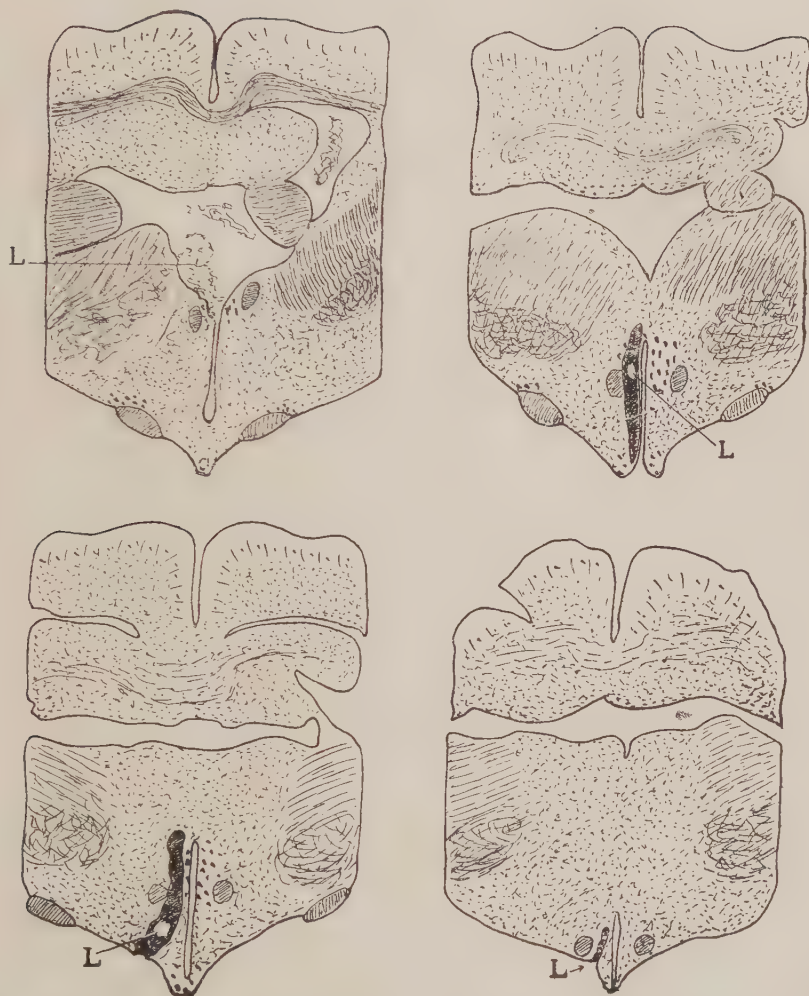


FIG. 17. — Quatre aspects de la lésion chez le lapin n° 81. — Le noyau paraventriculaire droit est détruit. — Le noyau propre a été à peine touché.

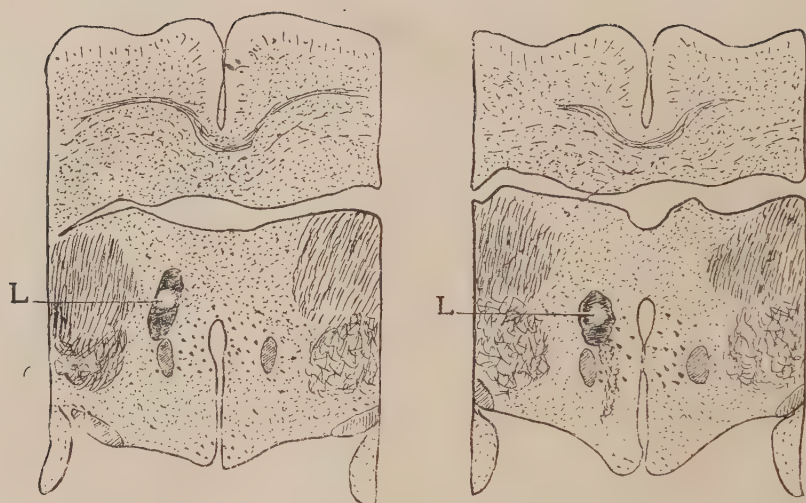


FIG. 18. — Lapin n° 75. Deux aspects de la lésion. Sur la coupe de droite on voit une abondante infiltration hémorragique dans le noyau paraventriculaire

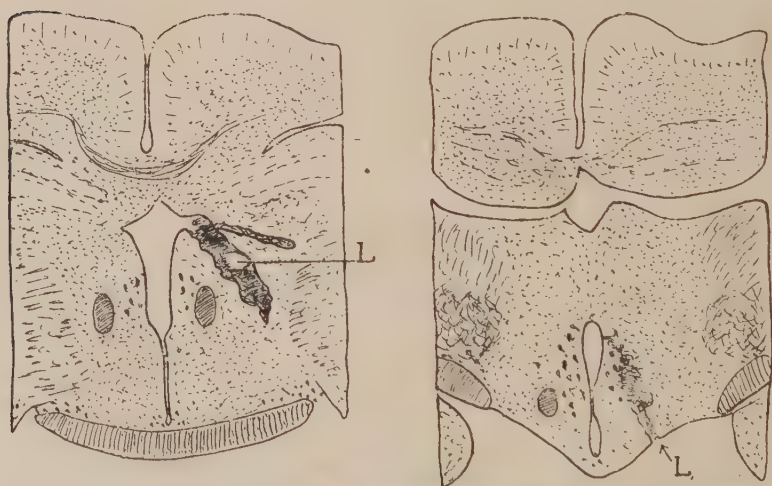


FIG. 19. — Chez le lapin n° 44, une infiltration hémorragique a envahi le noyau paraventriculaire.



FIG. 20. — Lapin n° 44. Infiltration hémorragique du noyau paraventriculaire gauche. — Le noyau droit est intact.

des noyaux du thalamus), que l'on puisse mettre en cause ; il n'en est rien et l'extrême diversité d'orientation des tubes de verre l'explique aisément.

La contre-épreuve restait à faire. Quels sont les noyaux tubériens touchés chez les lapins qui n'ont pas eu de glycosurie ?

En fait, nous les avons tous trouvés touchés. Un cas est à ce point de vue particulièrement intéres-



FIG. 21. — La lésion passe à gauche du ventricule médian, le noyau paraventriculaire droit est intact (lapin n° 61).

sant. Le lapin n° 52 a été opéré deux fois sans succès. A l'autopsie, un des tubes lésait le tuber, l'autre le frôlait.

Dans ce cas, l'étude sur coupes sérieées a été faite de façon particulièrement serrée. Les résultats n'en ont été que plus probants.

En effet, le noyau sus-optique droit et les deux groupes du noyau propre ont été lésés, tandis que



FIG. 22. — Lapin n° 61. Même coupe vue à un plus fort grossissement

le noyau paraventriculaire s'est montré rigoureusement intact.

Nous pourrions multiplier les exemples. Bornons-nous à citer encore le lapin n° 95, qui a eu une grosse polyurie insipide et chez lequel, le groupe médian du noyau propre du tuber et le noyau supra chiasmatique étaient touchés, le groupe paraventriculaire étant intact. Le lapin n° 97 chez lequel, le noyau sus-optique gauche était seul touché.

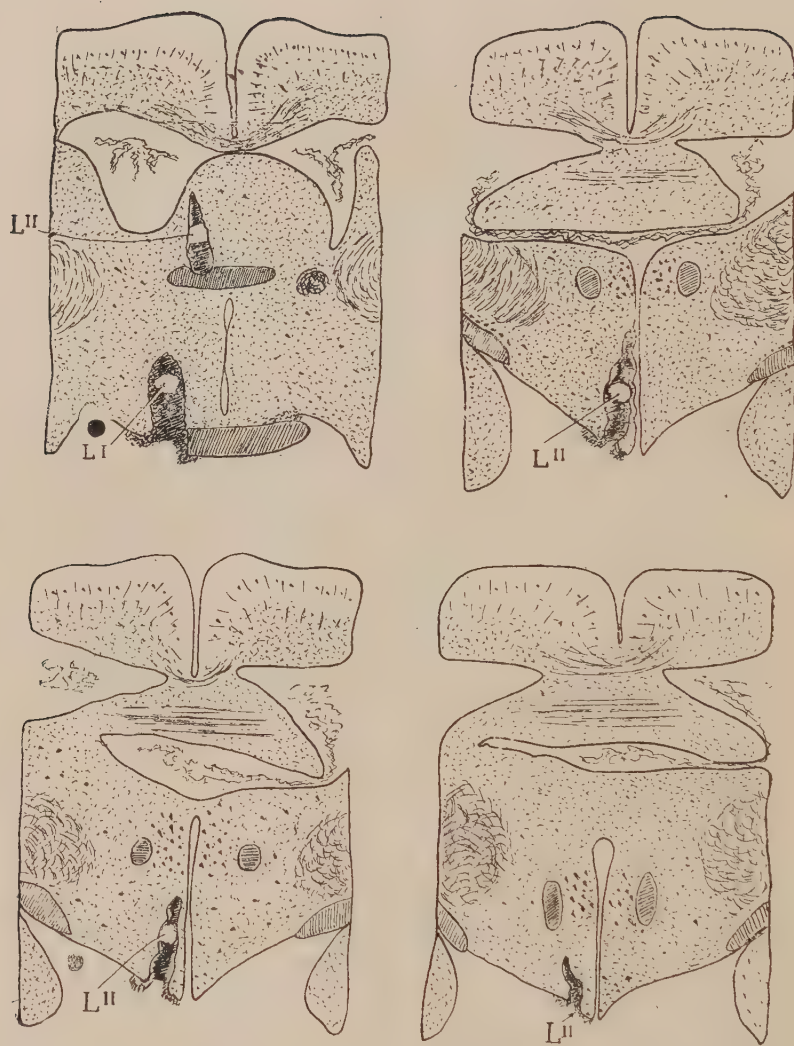


FIG. 23. — Les deux lésions du lapin n° 52 ont touché le noyau sus optique droit et les deux groupes du noyau propre. Le noyau paraventriculaire est intact.

Il convient d'ajouter qu'il est des cas où les résultats sont moins nets. C'est ce qui se passe pour certains de nos animaux qui ont eu des glycosuries discutables. Alors que chez certains existe une lésion paraventriculaire minime, mais indéniable, chez d'autres, au contraire, ce noyau paraît intact.

Il n'en reste pas moins que, dans tous les cas franchement positifs, c'est-à-dire neuf fois sur neuf, le noyau paraventriculaire a été trouvé nettement lésé, alors qu'il s'est montré intact dans les nombreux cas négatifs étudiés.

En résumé, la lésion du noyau paraventriculaire nous paraît certainement en rapport avec l'apparition de la glycosurie.

Ajoutons d'ailleurs, que si nos recherches principales ont porté sur le lapin, nous avons cependant pu couper les tubers de deux chiens ayant présenté de la glycosurie après lésion expérimentale de la base. Dans ces deux cas, le noyau paraventriculaire était fortement touché (en même temps, il est vrai, que la partie médiane du noyau propre du tuber).

L'étude de deux cerveaux humains de diabétiques banaux ne nous a montré aucune altération au niveau du noyau paraventriculaire.

Enfin, nous poursuivons actuellement l'étude de la région tubérienne chez des diabétiques ayant présenté à l'autopsie des lésions cérébrales : méningite

basilaire, kyste méningé, etc... Le résultat de ces recherches fera l'objet d'un travail ultérieur.

Il faut citer, à ce propos, le cas très remarquable publié en 1922, par MM. Lhermitte et Roeder, à la Société de neurologie (35).

Il s'agissait d'un individu, atteint de diabète sucré et chez lequel l'étude histologique du cerveau a montré l'existence d'une gomme syphilitique, ayant enlevé comme à l'emporte-pièce, un des noyaux paraventriculaires.

Nous avons entrepris également de vérifier l'opinion de Léwy et Dresel sur la dégénération du noyau paraventriculaire, après lésion bulbaire.

Nous n'avons pas encore pu nous faire une opinion sur ce point.

Pathogénie de la Glycosurie tubérienne. Ses Rapports avec les autres Glycosuries nerveuses

La glycosurie tubérienne s'accompagne-t-elle d'une hyperglycémie? Cette hyperglycémie est-elle d'apparition rapide? Persiste-t-elle après disparition de la glycosurie?

Ces différentes questions ne sont pas encore résolues de façon bien nette. En effet, nos recherches sur la glycémie du lapin ont été faites à l'aide de la technique de Bertrand, très précise, mais nécessitant une soustraction importante de sang.

Nous n'avons pas tardé à nous apercevoir qu'une telle saignée provoquait fréquemment l'apparition de glycosurie chez les animaux témoins.

Nous avons donc abandonné nos recherches sur ce point, par crainte de fausser nos résultats expérimentaux.

Nous venons de reprendre cette étude au moyen d'une micro-méthode et publierons ultérieurement le résultat de ces recherches.

Des quelques dosages que nous avons effectués, il nous semble résulter que la glycémie est plus forte après l'intervention, même avant le déclenchement de la glycosurie. Ces résultats sont d'ailleurs trop peu nombreux, pour qu'il soit possible d'en tenir compte.

Ce n'est également qu'après une longue étude de la glycémie, que nous pourrons voir quel est le rôle de l'alimentation dans les variations si curieuses de la glycosurie. Déjà, actuellement, cette influence ne nous paraît pas douteuse : bien des fois, la diminution de la glycosurie nous a paru coïncider avec une ration insuffisante en hydrates de carbone.

Toute cette question n'en est pas moins à reprendre.

Comment faut-il tenter d'expliquer la longue période de latence qui précède la glycosurie? Il peut paraître logique de supposer que ce temps correspond à une dégénérescence, mais de quel faisceau de fibres?...

Ne faut-il pas plutôt penser, que la destruction des cellules les plus importantes ne se fait que progressivement, grâce à l'action lente et continue des acides gras dont nous remplissons nos tubes de verre?...

Enfin, il est une dernière hypothèse, qui nous paraît peu vraisemblable. Peut-être l'animal trauma-

tisé par l'opération restreint-il sa nourriture. Dans cette hypothèse la glycosurie se déclancherait en même temps que le retour à l'alimentation normale.

Nous penchons plutôt pour la deuxième hypothèse qui, à notre avis, explique non seulement les glycosuries tubériennes tardives, mais aussi les glycosuries tardives que nous avons observées après lésion du quatrième ventricule à l'aide de tubes de verre imprégnés d'acides gras.

Dans tous les cas, ce ne serait que lorsqu'un nombre suffisant de cellules aurait été touché, que la glycosurie apparaîtrait.

Quant à la durée transitoire de ces glycosuries, ne peut-on l'expliquer par le très grand nombre de cellules paraventriculaires demeurées intactes et qui peuvent plus ou moins rapidement suppléer les éléments détruits?

D'ailleurs, la glycosurie la plus longue que nous ayons observée (lapin n° 7) s'accompagnait d'une destruction étendue de tuber.

Nous avons été frappés par ce fait que nos glycosuries ne s'accompagnaient presque jamais de lésion paraventriculaire bilatérale.

Ayant vu, d'autre part, la mort survenir, en quelques instants ou quelques jours, à la suite d'une lésion tubérienne strictement médiane, lésant les deux noyaux paraventriculaires, nous pensons qu'une telle lésion provoque inévitablement des délabre-

ments, soit à ce niveau, soit plus haut, trop considérables pour que l'animal puisse y résister.

Si nous résumons ces quelques considérations, nous voyons que :

1° La glycosurie tubérienne s'accompagne vraisemblablement d'hyperglycémie.

2° Contrairement aux autres glycosuries nerveuses qui résultent d'une excitation, la glycosurie tubérienne paraît résulter d'une destruction cellulaire lente.

3° Vraisemblablement, le rôle régulateur des éléments para-ventriculaires non lésés expliquent que la glycosurie expérimentale soit seulement transitoire.

Conclusions

1° Il existe au niveau du plancher du quatrième ventricule, une zone découverte par Claude Bernard, dont l'excitation directe ou indirecte provoque une glycosurie de quelques heures.

2° De nombreux auteurs ont montré que beaucoup d'autres lésions nerveuses étaient capables de provoquer une glycosurie transitoire.

Nous avons vérifié ces faits.

3° La lésion de la région tubérienne chez le lapin provoque avec une fréquence notable, l'apparition d'une glycosurie irrégulière, souvent abondante, mais toujours tardive et souvent prolongée.

4° Une telle glycosurie s'accompagne toujours, au point de vue anatomique, d'une lésion du noyau paraventriculaire du tuber cinereum.

5° Il semble qu'il existe, au niveau du tuber cinereum, un centre régulateur agissant sur le métabolisme ou l'utilisation des hydrates de carbone dans l'organisme.

Ces différentes conclusions ne prétendent pas être définitives. Nous poursuivons nos recherches sur cette question et avons seulement cherché à fixer dans ce travail, le stade auquel nous sommes arrivés actuellement.

Vu, le Doyen,

ROGER.

Vu, le Président,

CH. RICHET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

Bibliographie

- (1) LOEB. — Hypophysis cerebri und diabetes mellitus. Centralblatt für innere medicin, n° 35, 1898.
(Cité par LAUNOY et ROY, in Etudes Biologiques sur les géants, MASSON, 1904. (Chapitre : Glycosurie et Hypophyse, page 193 et suivantes).
- (2) CASELLI. — Hipofisi e Glicosuria, *Rivista di frenatria*, février 1900. (Cité par LAUNOY et ROY, loc. cit.).
- (3) ASCHNER. — Zur Physiologie des Zwischenhirs. Wiener Klinische Wochenschrift, n° 27, p. 1042, 1912.
- (4) JEAN CAMUS et GUSTAVE ROUSSY. — Hypophysectomie et Glycosurie expérimentales. Comptes-rendus de la *Société de Biologie*. 21 février, 1914.
- (5) CLAUDE BERNARD. — *Archives Générales de Médecine*, IV^e série, 1848, volume 18, page 303.
- (6) CLAUDE BERNARD. — Leçons de Physiologie expérimentale, 1854-55. T. I, XVI^e, XVII^e et XIX leçons.
- (7) CLAUDE BERNARD. — Leçons sur la Physiologie et la Pathologie du système nerveux, 1858. T. I, XXII^e leçon, p.p. 397-462.
- (8) CLAUDE BERNARD. — Leçon sur la Physiologie et la Pathologie du Système nerveux. T. II, p.p. 528-551.

- (9) CLAUDE BERNARD. — Leçons de Pathologie expérimentale, 1871, p. 263 et suivantes.
- (10) CLAUDE BERNARD. — Leçons sur le Diabète et la Glycogénèse animale, 1877, p.p. 368-400.
- (11) M. KAUFMANN. — Recherches expérimentales sur le Diabète pancréatique et le mécanisme de la régulation de la Glycémie normale. *Archives de Physiologie Normale et Pathologique*, 1895, p.p. 209-224.
- (12) MARC LAFFONT. — Recherches expérimentales sur la Glycosurie considérée dans ses rapports avec le système nerveux. *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie normale et pathologique de l'homme et des animaux* (CH. ROBIN), 1880, p.p. 347-433.
- (13) PAVY. — Proceeding of the Royal Society of London, vol. X, 1859.
- (14) CYON et ALADOFF. — *Bulletin de l'Académie des Sciences de Saint-Petersbourg*. T. II, 23 février et 7 mars 1871.
- (15) FR. FRANCK et HALLION. — Recherches expérimentales sur l'innervation vaso-constrictive du foie. *Archives de Physiologie*, 1897, p.p. 908-936.
- (16) SCHIFF. — Nouvelles recherches sur la Glycosurie animale. Leçons faites au Museum de Florence, en 1866. *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, CH. ROBIN), 1866, p. 354 et suivantes.
- (17) ECKHARD. — Beiträge zu Anatomie und Physiologie, Bd 4, H. T., 1867.
- (18) VULPIAN. — Leçons sur l'appareil vaso-moteur (1875), T. II, Leçon XVI^e.
- (19) CHAUVAU et KAUFMANN. — *Comptes rendus de l'Académie des sciences, Comptes rendus de la Société de Biologie*, février 1893.

- (20) E. HEDON. — Influence de la piqûre du plancher du 4° ventricule chez les animaux rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas. *Archives de Physiologie*, 1894, p. 264 et suivantes.
- (21) M. KAUFMANN. — Aperçu général sur le mécanisme de la Glycémie normale et du Diabète sucré. *Archives de Physiologie*, 1895, p.p. 385-398.
- (22) MORAT et DUFOURT. — Les nerfs glyco-sécréteurs. *Archives de Physiologie*, 1894, p. 371 et suiv.
- (23) PIERRE COMBEMALE. — La sécrétion surrénale dans ses rapports avec la piqûre diabétique et l'excitabilité du sympathique. *Thèse de Lille*, 1919.
- (24) ANDRÉ MAYER. — Sur le mode d'action de la piqûre diabétique. Rôle des surrénales. *Compte rendus de la Société de Biologie*, 1906, page 1123.
- (25) A. QUINQUAUD. — Relations entre la piqûre diabétique et la sécrétion d'Adrénaline. *Th. Paris*, 1915.
- (26) WERTHEIMER et BATTEZ. — Ablation des capsules surrénales et piqûre du 4° ventricule chez le chat et le chien. *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, 1914, p. 617.
- (27) E. STARKENSTEIN. — Der Mechanismus der Adrenalin Wirkung Zeitschrift für experimentelle Pathologie X, 1912, page 78.
- (28) JEAN CAMUS et GUSTAVE ROUSSY. — La Glycosurie hypophysaire, *Paris Médical*, 4 avril 1914.
- (29) JEAN CAMUS et GUSTAVE ROUSSY. — Diabète insipide et polyurie dite hypophysaire, *Presse Médicale*, 8 juillet 1914.
- (30) ARTHAUD et BUTTE. — Pathogénie du Diabète. *Archives de Physiologie*, 1888.
- (31) J. CAMUS, G. ROUSSY et A. LE GRAND. — Etude des lésions conditionnant l'apparition du syndro-

- me polyurique chez le chien. *C. R. Société de Biologie*, 20 mai 1922.
- (32) SPIEGEL et ZWEIG. — Zur cytoarchitectonie des tubercinereum, *Obersteiner arbeiten* IXXII (1919), p. 278.
- (33) RAMON Y CAJAL. — Histologie du système nerveux. Tome II, p. 474.
- (34) LÉWY et DRESEL. — 33^e Congrès allemand de Médecine, Wiesbaden, 18-21 avril 1921. (Cités par Lhermitte in *Annales de Médecine*, février, 1922.
- (35) LHERMITTE et ROEMER. — *C. R. de la Société de Neurologie*, juillet 1922.
- (36) Communications et articles publiés par MM. CAMUS, GOURNAY et LE GRAND, sur la Glycosurie tubérienne :
- Diabète sucré expérimental, (note présentée par M. WIDAL), *C. R. Académie des Sciences*, 9 juillet 1923.
 - Lésions nerveuses et Diabète sucré, *Paris Médical*, 6 octobre 1923.
 - Recherches expérimentales sur le Diabète nerveux. *C. R. Académie de Médecine*, 10 juin 1924.
 - Diabète sucré par lésion nerveuse. *C. R. Académie de Médecine*, 11 novembre 1924.
 - Diabète sucré par lésion nerveuse. *Presse Médicale*, 25 février 1925.
-

IMP. COMMERCIALE PERRETTE, LIMOGES



